T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

KİSTİK FİBROZ HASTALIĞI ETİYOPATOGENEZİNDE ENFLAMATUVAR VE OKSİDATİF PARAMETRELERİN PLAZMA YAĞ ASİDİ PROFİLLERİ İLE ETKİLEŞİMİ

Dr.GÜLSEVİL SOLMAZ TARAKÇI
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. GONCAGÜL HAKLAR

İSTANBUL–2009

İÇİNDEKİLER

Önsöz

Özet

İngilizce özet (Abstract)

Kısaltmalar dizini

Şekillerin Listesi

Tabloların Listesi

1.Giriş ve amaç

2. Genel bilgiler

2.1. Kistik fibroz

2.1.1. Kistik fibroz hastalığının tarihçesi

2.1.2. Kistik fibroz transmembran kondüktans regülatör (CFTR) protein yapısı ve fonksiyonu

2.1.3. Kistik fibroz geni ve mutasyon alt tipleri

2.2. Kistik fibrozda etiyopatogenez

2.2.1. Solunum sistemi hastalıkları ve patogenezi

2.2.2. Gastrointestinal sistem hastalıkları ve patogenezi

2.2.3. Üreme Sistemi Hastalıkları

2.2.4. Kistik Fibrozda enflamasyon ve patogenezi

2.2.5. Kistik Fibrozda malnütrisyon ve enerji dengesizliğinin etiyopatogenezi

2.2.6. Kistik fibroz'da büyüme ve gelişme

2.3. Oksidatif stres

2.3.1. Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri

2.3.2. Serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin zararlı etkileri

2.3.3 Kistik fibroz'da oksidatif stres

2.4. Esansiyel yağ asitleri eksikliğinin patogenezi

2.4.1. Esansiyel yağ asitleri (EFA)

2.4.2. Esansiyel yağ asitleri eksikliği (EFAD)

2.4.3. EFAD ile KF ilişkisi

2.4.4. Nütrisyonel durumun kistik fibroz ile ilişkisi

2.4.5. Omega 3 yağ asitlerinin diyete eklenmesinin KF'ye etkileri

3. Gereçler ve Yöntemler

3.1. Hasta ve kontrol gruplarının oluşturulması

3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri

3.1.2. Çalışmadan çıkarılma kriterleri

3.2. Kullanılan yöntemler

3.2.1. İmmünometrik yöntem kullanılarak çalışılan parametreler

3.2.2. Yüksek performanslı sıvı kromotografisi (HPLC) ile malondialdehit (MDA) ölçümü

3.3.3. Gaz kromatografisi (GC) yöntemi kullanılarak yapılan ölçümler

3.3. Yapılan diğer ölçümler
3.4. Kullanılan hesaplamalar
3.5. İstatistiksel analizler
4. Bulgular
5. Tartışma ve sonuçlar
6. Kaynaklar

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini sadece eğitim alanında değil, özel hayatta da aktarıp yol gösteren, tez çalısmalarım boyunca beni her konuda ilgi, dikkat ve sabırla dinleyen ve desteğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum değerli danışman hocam,

Sayın Prof. Dr. Goncagül Haklar'a

Asistanı olmaktan onur duyduğum akademik gelisimimde büyük katkıları olan değerli hocam,

Sayın Prof. Dr. Önder Şirikçi'ye

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel açıdan çok değerli katkı ve yönlendirmelerinden dolayı,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı,

Sayın Prof. Dr. Yavuz Taga'ya

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri;

Sayın Prof. Dr. Kaya Emerk'e

Sayın Prof. Dr. Süha Yalçın'a

Sayın Prof. Dr. Nesrin Kartal Özer'e

Sayın Prof. Dr. Serpil Bilsel'e

Tezimin istatiksel olarak değerlendirilmesinde katkılarından dolayı,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi,

Sayın Yard. Doç. Dr. Mustafa Taşdemir'e

Tezimin ön hazırlık aşamasında önemli katkıları olan **Sayın Dr.Göksenin Ünlügüzel'e , Sayın Uğur Taçkın'a, Sayın Aynur Fazlıoğlu'na ve Sayın Erkan Kaya'ya,**

Eğitim sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan, teknisyen ve personel **tüm çalışma arkadaşlarıma,**

Hayatım boyunca desteklerini yanımda hissettiğim çok değerli **Annem** ve **Babama**

Varlığıyla motivasyonumu artırdığı için minik kurabiyem, kızım, **Zeliha Sinem'e**

Tezimi hazırlama aşamasında gösterdiği yakın ilgi, özveri ve sabrından dolayı sevgili eşim, **Murat Tarakçı'ya**

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kistik fibroz (KF) beyaz ırkın en sık rastlanan ölümcül otozomal resesif hastalığıdır. KF'nin başlıca klinik bulguları ekzokrin pankreas yetmezliği, erkek infertilitesi ve kronik akciğer hastalıklarıdır. KF'de ana mortalite ve morbidite sebebi akciğer hastalıklarıdır. KF'de yaşam süresini ilerleyici akciğer hastalığı ve ekzokrin pankreas yetmezliğinden kaynaklanan emilim bozukluğu belirlemektedir. Enfeksiyon, enflamasyon ve KF'deki moleküler defekt arasındaki bağlantı günümüzde hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak hastalığın şiddeti ile yağ asidi eksikliğinin şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda KF'li, salt bronşektazili ve sağlıklı çocuklarda plazma yağ asidi profillerinin hastalık etiyopatogenezinde yeralan enflamatuvar belirteçler ve oksidan parametreler ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık. KF, bronşiektazi ve sağlıklı kontroller arasında sırasıyla enflamatuvar durum için hs-CRP, enflamasyonla salınımı beklenen sitokinlerden IL-6, oksidatif stres durumunu gösteren malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçüldü, yağ asitleri profilleri incelendi. Enflamasyonu gösteren hs-CRP ve IL-6, KF'da sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak artmış bulunurken, B grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark bulunmadı. KF grubunun hsCRP ve IL-6 değerleri B grubuna kıyasla daha yüksek bulunmasına rağmen istatiksel olarak anlam ifade etmemektedir. Oksidatif stres durumunda ortaya çıkan lipit peroksidasyonunu gösteren MDA düzeyleri ölçüldüğünde her 3 grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. KF'de varolan enflamasyon ve oksidatif stresin takibinde bu üç parametrenin yararlı olabileceğini düşünüyoruz. KF'de proinflamatuvar etki gösteren araşidonik asitlerin (AA) arttığını, anti-inflamatuvar etki gösteren dokozahekzaenoik asit (DHA'nın azaldığını görmemiz, EFAD'ın eikosanoid sentezinde potent enflamatuvar etkisi olan bileşiklerin üretilmesinde ağırlık yaratarak enflamasyonu arttırdığını düşündürmektedir. KF'de serum hs-CRP , IL-6, MDA ve yağ asitlerinin birbiri üzerine etkilerini görmek amacıyla çoklu lineer regresyon analizi yapıldı ancak bir bağlantı gösterilemedi.

Sonuçlarımız KF'de varolan enflamasyon ve oksidatif stresin takibinde hs-CRP, IL-6, MDA ve yağ asitleri serum düzeylerinin ölçülmesinin yararlı

olabileceğini düşündürtmektedir. Enflamasyon, oksidatif stres ve yağ asitleri profilleri arasındaki ilişkiyi açıklamak için ise yaş, beslenme, malabzorbsiyon, pankreatik yetmezlik, akciğer tutulumu gibi etkenlerin daha geniş bir yelpazede dağılım gösterdiği, denek sayısının daha çok olduğu uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is the most common lethal autosomal ressesive disorder seen in caucasians. The major clinical manifestations of CF are exocrine pankreatic deficiency, male infertility and chronic respiratory diseases. The main mortality and morbidty reason in CF is respiratory diseases. In CF patients lifetime expectancy is established by respiratory diseases and malasorbtion caused by exocrine pankreatic deficiency. The relation between infection, inflammation and the molecular defects in CF is still unknown. But, a correlation between the severity of disease and the severity of fatty acid deficiency has been shown.

In our study we aimed to investigate the relation between plasma fatty acid levels and inflamatory-oxidative parameters which play an important role in etiopathogenesis of cystic fibrosis in patients with cystic fibrosis and bronchiectasia and healthy children. In both patient and control groups hs-CRP levels for inflammatory status, IL-6 levels for inflammation mediated cytokine release and malondialdehyde (MDA) levels for oxidative sress were measured. Fatty acid profiles were also investigated. Inflammatory markers hs-CRP and IL-6 were significantly increased in CF groups when compared to healty controls, but there was no difference between CF and bronchiectasia groups. Statistically significant differences were observed between each group in MDA measurements. According to these results we concluded that these parameters might be valuable in the follow up of oxidative and inflammatory arachidonic asid (AA) and the decrease in anti-inflammatory docosahexaenoic asid (DHA) leaded to the fact that essential fatty acid deficiency (EFAD) increased inflammatory molecules in eicosanoid metabolism. Multivariate analysis was used to demonstrate the relation between hs-CRP, IL-6, MDA and fatty acid levels but any significant results was not obtained.

We concluded that serum hs-CRP, IL-6, MDA and fatty acid level measurements might be useful in the follow up of inflammation and oxidative stress in CF patients. In order to demonstrate the relation between inflammation, oxidative stress and fatty acid profiles long term studies encompassing large number of patients with different age, nutrition, malabsorbtion, pancreatic insuffiency and respiratory diseases is needed.

KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Araşidonik asit
ALA	Alfa-linolenik asit
CFTR	Transmembran kondüktans regülatör proteini ‘‘cystic fibrosis Transmembrane conductance regulator ’’
CFRD	Kistik fibroz ilişkili diyabet ‘‘cystic fibrosis related diabetus mellitus’’
COX	Siklooksijenaz
DHA	Dokozahekzaenoik asit
DGLA	Dihomo-gamma-linolenic asit
EFA	Esansiyel yağ asitleri ‘‘essential fatty acid’’
EFAD	Esansiyel yağ asitleri eksikliğinin ‘‘essential fatty acid deficiency ’’
ENaC	Epitelyal sodyum kanalı ‘‘ *epithelial sodium channel* ’’
EPA	Eikozapentaenoik asit
ETA	Eikozatrienoik asit
FEV1	Zorlu ekspiratuar volüm ‘‘Forced expiratory volume’’
FVC	Zorlu vital kapasite ‘‘Forced vital capacity’’
GC	Gaz kromatografisi
GH/IGF-1	Büyüme hormonu / insülin benzeri büyüme faktörü-1 ‘‘growth hormon /insulin like growth factor-1’’
GLA	Gammalinoleik asit
GSH	Glutatyon
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromotografisi
IGFBP-3	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini-3 ‘‘ insulin like growth factor binding protein-3 ’’
KF	Kistik fibrozis
LA	Linoleik asit
LOX	Lipooksijenaz
MA	Mead asit
MDA	Malondialdehit

MSD	Membranı kat eden bölge ‘‘ membrane spanning domain ’’
NBD	Nükleotiti-bağlayan bölge ‘‘ nucleotide binding domain ’’
OA	Oleik asit
PMNL	Polimorfonükleer lökositler
PUFA	Poliansatüre yağ asitleri
ROT	Reaktif oksijen türevleri

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1. Kistik fibroz hastalığının klinik belirtileri
Şekil 2. Ortalama yaşam süresinin yıllara göre değişimi
Şekil 3. CFTR geni ve proteini
Şekil 4. CFTR protein yapısı
Şekil 5. CFTR'nin iyon kanallarını düzenlemesi.
Şekil 6. CFTR mutasyon alt tipleri
Şekil 7. Kistik fibroz'lu ve normal kişilerin solunum yolları epitelinde elektrolit transportu
Şekil 8-A. Yüksek tuz konsantrasyonu hipotezi
Şekil 8-B. Düşük volüm hipotezi
Şekil 9. Kistik fibroz'da solunum sistemi hastalıkları ve patogenezi
Şekil 10. Kistik fibroz'da enflamasyonun patogenezi
Şekil 11. Serbest radikal hasarı sonucu lipid peroksidasyon son ürünü MDA' nın oluşumu
Şekil 12. Hücre zarındaki fosfolipit havuzunun eikozanoidlere dönüşümü

TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo 1. CFTR tarafından düzenlenen hücre fonksiyonları
Tablo 2. Kistik fibroz hastalarında CFTR genine ait sık rastlanan mutasyonların bazı ülkelere göre dağılımı
Tablo 3. KF'de görülen büyüme ve gelişme geriliğine katkısı olan olası faktörler
Tablo 4. Sık karşılaşılan radikaller, simgeleri ve kimlikleri
Tablo 5. Serbest radikal artışı sağladığı düşünülen fizyolojik ve klinik durumlar
Tablo 6. Shwachman-Kulczycki Skoru puanlama kriterleri
Tablo 7. Brasfield Skoru puanlama kriterleri
Tablo 8. CT skoru puanlama kriterleri
Tablo 9.Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı parametreleri (göğüs hastalıkları parametreleri)
Tablo 10. Hasta, bronşiektazi ve sağlıklı kontrol gruplarının tanımlayıcı parametreleri (enflamatuvar ve oksidatif parametreler)
Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarında ω-3 yağ asitleri (DHA, EPA), Linoleik asit, Oleik asit, AA ile 22:6/16:0 (DHA/SFA) ve 20:4/22:6 (AA/DHA) oranları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik fibroz (KF) beyaz ırkın en sık rastlanan ölümcül otozomal resesif hastalığıdır. Hastalığa CFTR proteinini kodlayan gendeki mutasyon neden olmaktadır. Günümüzde 1700'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. ΔF508 en sık görülen mutasyon tipidir. KF'nin başlıca klinik bulguları ekzokrin pankreas yetmezliği, erkek infertilitesi ve kronik akciğer hastalıklarıdır. KF'de ana mortalite ve morbidite sebebi akciğer hastalıklarıdır. KF'de yaşam süresini ilerleyici akciğer hastalığı ve ekzokrin pankreas yetmezliğinden kaynaklanan emilim bozukluğu belirlemektedir.

Kistik fibroz'lu olguların hava yolunda belirgin bakteriyal kolonizasyon ve sürekli nötrofil ağırlıklı enflamasyon bulunmaktadır. Daha önceleri enfeksiyonun, enflamasyonu tetiklediği düşünülürken son zamanlarda KF'li yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda artmış nötrofil sayılarının ve yüksek IL-8 konsantrasyonlarının gösterilmesi ile enfeksiyonların başlangıcından önce bile havayolunda aşırı bir enflamatuvar yanıtın bulunduğu gösterilmiştir. Polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve enflamatuvar sitokinler (IL-8, IL-6, TNF-α) KF'deki ilerleyici akciğer hasarındaki immün aracılı enflamasyonda anahtar rol oynamaktadırlar.

Kistik fibroz'da ekzokrin pankreas yetmezliğinin başlattığı ve sonrasında kronik enfeksiyon süreçlerinin katkıda bulunduğu beslenme yetersizliği, akciğer fonksiyonlarında gerilemeye, akciğer enfeksiyon riskinde artışa yol açabilmekte ve buna ek olarak kemik mineral dansitesinde azalma, pubertede gecikme gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Enfeksiyon, enflamasyon ve KF'deki moleküler defekt arasındaki bağlantı günümüzde hala tam olarak anlaşılamamıştır. Toplanan veriler ışığında transmembran kondüktans regülatör proteini (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) disfonksiyonu ile havayolu enfeksiyon ve enflamasyonun oluşması arasında direkt bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Hatta enfeksiyonların başlangıcından önce KF'li yenidoğanlarda bile PMNL'lerin hakim olduğu enflamatuvar bir cevap olduğuna dair kanıtlar vardır. Yapılan bir çalışmada 6 aylık KF'li bebeklerden alınan bronkoalveolar lavaj sıvısında mikroorganizma üretilememesine rağmen enflamatuvar sitokin miktarları oldukça yüksek

bulunmuştur (1). Bu bulgular CFTR'deki hatanın enflamasyonu başlatıcı bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Kistik Fibroz hastalarında esansiyel yağ asitleri eksikliğinin (essential fatty acid deficiency-EFAD) bulunduğu uzun süredir bilinmektedir. İlk başlarda bu eksiklik malnütrisyona, diyetteki eksikliğe ve pankreas yetmezliğine bağlanmıştır. 1999'dan sonra üzerinde çalışılmaya başlanmış ve ancak bundan sonra EFAD ile beslenme durumu, pankreatik fonksiyon arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Daha sonra 2000'li yıllarda Strandvik ve arkadaşları (2)genotip ile EFAD arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yakın zamanlı çalışmalarda hastalığın şiddeti ile yağ asidi eksikliğinin şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. EFAD eikosanoid sentezinde potent enflamatuvar etkisi olan bileşiklerin üretilmesinde ağırlık yaratarak enflamasyonu arttırmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin diyete ilave edilmesi KF'lu hastalardaki enflamatuvar durumu hafifletmektedir.

Tüm bunlara dayanarak biz çalışmamızda KF'li, salt bronşektazili ve sağlıklı çocuklarda plazma yağ asidi profillerinin hastalık etiyopatogenezinde yeralan enflamatuvar belirteçler ve oksidan parameterler ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

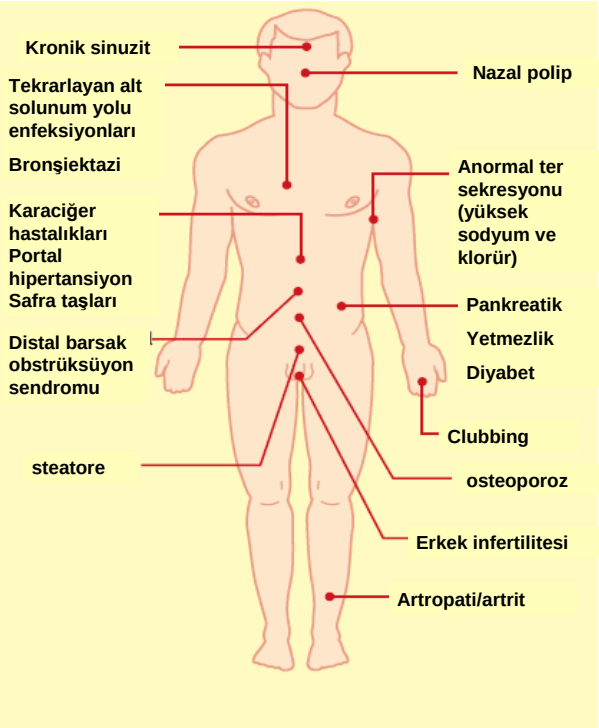
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kistik Fibroz

Kistik Fibroz, epitel hücrelerinde klorür kanallarının şeklini veren ve bu kanallardan klorür iyonlarının akışını regüle eden bir membran glikoproteini olan CFTR proteinini kodlayan gendeki mutasyon sonucunda ortaya çıkmaktadır (2).

Kistik Fibroz yaklaşık 1/25 taşıyıcı sıklığı ve 1/2000-3500 canlı doğum insidansı ile beyaz ırktaki en yaygın otozomal resesif geçiş gösteren bozukluktur. Cinsiyet baskınlığı yoktur. Beyaz ırk dışında sık değildir. Heterozigot taşıyıcılık oranı ise %5 civarındadır (2-6). Karakteristik özelliği, solunum ve sindirim kanallarını kaplayan hücreler dahil birçok epitel hücre çeşidinin anormal derecede yoğun ve yapışkan bir mukus üretmeleridir. İlk klinik belirtisi, akciğer hava yollarının kalın bir mukus tıkacı ile tıkanmasıdır. Bunun eşliğinde tekrarlayan bakteri enfeksiyonları sonucunda ortaya çıkan bir solunum hastalığıdır (7).

Salgı yapan epitel hücrelerinin etkilendiği bu hastalıkta en fazla solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve üreme sistemi tutulur. Tuzlu deri, süreğen öksürük, ‘wheezing’ veya akciğer enfeksiyonları ve kilo alımında geri kalma KF’de görülen en yaygın semptomlardır. Terdeki artmış tuz oranı ter bezlerinin NaCl geri emiliminde sorun olmasından dolayıdır. Diğer epitel yüzeylerde ise net sıvı sekresyonundaki azalma yüzünden salgılar koyu ve yapışkan hale gelmekte bu da havayollarında enfeksiyonlara ve gastrointestinal sistemde ve üreme sisteminde lümen tıkanıklıklarına yol açmaktadır (8) (Şekil 1).



Şekil 1. Kistik Fibroz hastalığının klinik belirtileri (9).

2.1.1.Kistik fibroz hastalığının tarihçesi

1936'da Fanconi, Uehlinger ve Knauer (10) ''pankreasın kistik fibrozu'' terimini kullanmıştır. Bu terim ile küçük çocuklardaki kronik pulmoner hastalık ve pankreas yetmezliğinin beraberliği tanımlanmıştır. 1938'de Anderson (11) KF'nin pankreatik lezyonlarıyla mekonyum ileusu arasındaki ilişkiyi tanımlamış ve mekonyum ileusunun KF'nin erken bir bulgusu olduğunu ifade etmiştir.

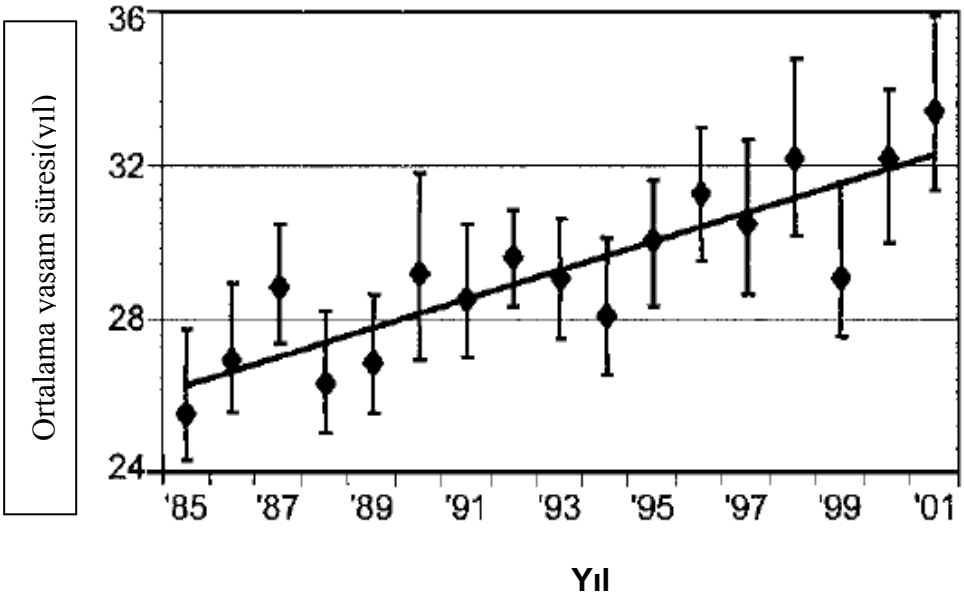
1953'de, Dr.di Sant'Agnese (12) halen günümüzde de tanı için kullanılmakta olan ter testini geliştirmiştir.

1958'de ise Shwachman ve Kulczycki (13) hastaları takipte kullanılan ve hastalık şiddetini gösteren bir skorlama sistemini klinik uygulamaya sokmuşlardır.

1970'lerde ise KF hastalarındaki pankreas ekzokrin salgısında düşük bikarbonat düzeyleri (14), esansiyel yağ asidi anormallikleri (15), prostaglandin düzeylerinde farklılıklar (16) gibi çeşitli metabolik bozukluklar tanımlanmış ve bunları önlemeye

yönelik tedavi yaklaşımlarının uygulanmasıyla hasta yaşam süreleri uzamaya başlamıştır.

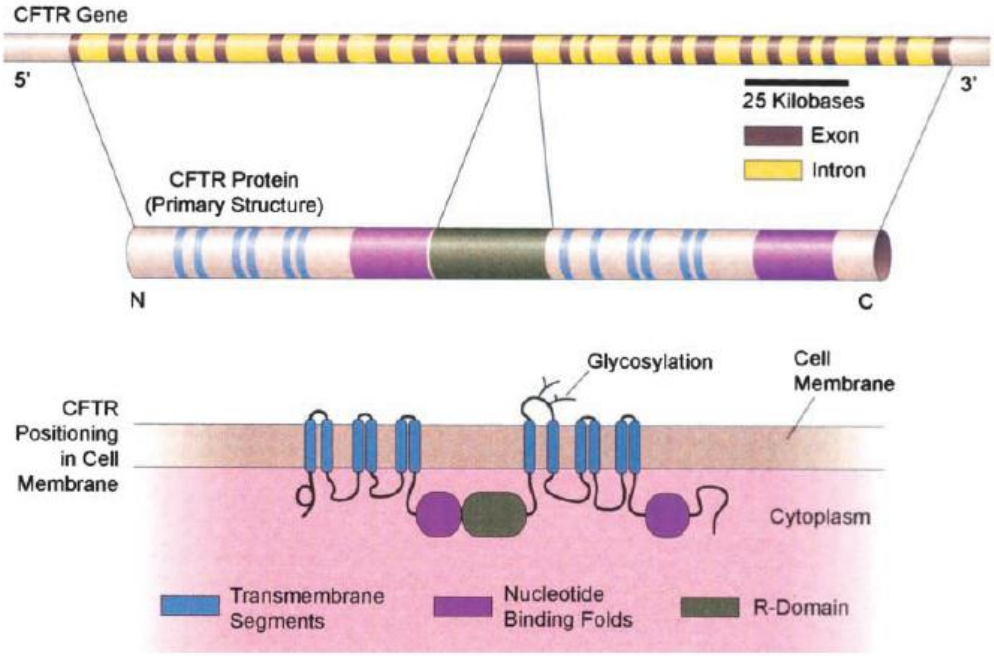
1980'lerde ise KF'de temel etkilenenin epitel dokusu olduğu ve birincil bozukluğun klor iletiminde olduğu bulunmuştur (17). 1989 yılında yedinci kromozomun q21-31 bölgesinden KF geninin klonlanması başarılmıştır (18-20). Hastalığın oluş mekanizmasının anlaşılmaya başlanmasıyla hastalığın tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur ve böylece 1940'lı yıllarda ortalama yaşam süresi 2 yıl olan KF hastalarının yaşam süresi günümüzde ortalama 35-40 yaşa kadar uzatılabilmiştir (Şekil 2) (21).



Şekil 2. Ortalama yaşam süresinin yıllara göre değişimi (22)

2.1.2.Kistik fibroz transmembran kondüktans regülatör (CFTR) protein yapısı ve fonksiyonu

Kistik Fibroz geni olan CFTR, 7.kromozomun q21-31 bölgesinde yer almaktadır. TATA'dan fakir bir promotör bölgesi olan ve 27 ekson içeren CFTR geni 215 kb genomik sekanstan oluşmaktadır (Şekil 3)(23-26).



Şekil 3. CFTR geni ve proteini (23).

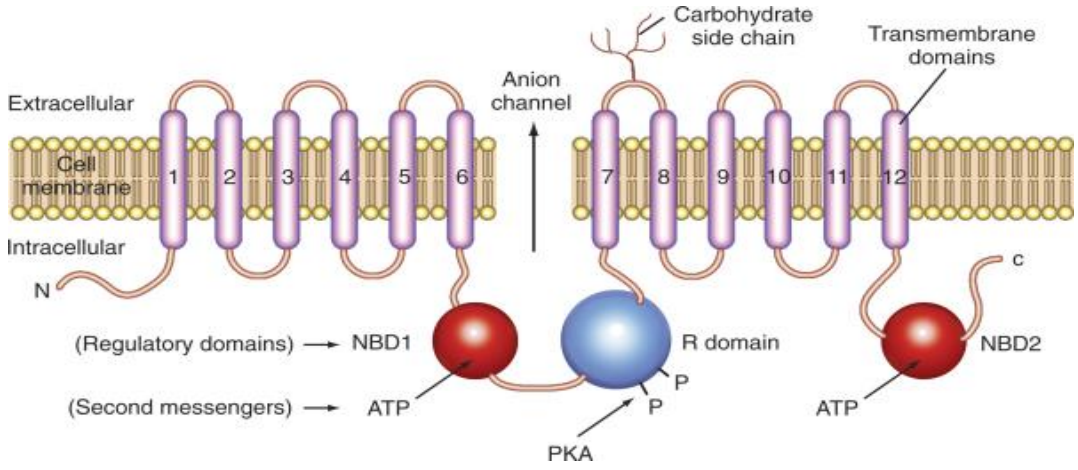
Bu genin salgıladığı protein 168 kDa moleküler ağırlığında ve 1480 aminoasit uzunluğunda bir integral proteindir. CFTR proteini normal hücrede endoplasmik retikulumda salgılanmakta, golgi cisimciğinde yapısına kompleks karbonhidratlar eklenerek glikolize olmakta ve daha sonra epitelyum hücresinin apikal membranına yerleşip cAMP ile aktive olan klor kanalı görevini görmektedir. Hücre yüzeyinden klatrin aracılı endositoz ile uzaklaştırılır, sonrasında yıkım için lizozomlara sunulur veya endozomlar aracılığıyla hücre yüzeyine dönebilir (23-28).

CFTR geni simetrik, çoklu bölgeden oluşan bir transmembran proteinini kodlamaktadır. ABC taşıyıcı ailesinden (ATP-Binding Cassette Transporters Family) olan CFTR proteini, iki MSD, iki NBD ve bir R bölgesi olmak üzere toplam beş bölgeden oluşmaktadır (Şekil 4).

- Hücre membranında 2 adet membranı kat eden bölge (membrane spanning domain, MSD1, MSD2) →Toplam 12 transmembran sarmal yapı içerirler.
- Nükleotiti-bağlayan bölge (nucleotide binding domain, NBD1, NBD2)→ ATP'nin bağlandığı bölgedir.

- Düzenleyici bölge (R bölgesi)→cAMP bağımlı protein kinazlarla fosforillenme bölgesidir ve bu simetrik iki yapıyı birbirine bağlar.

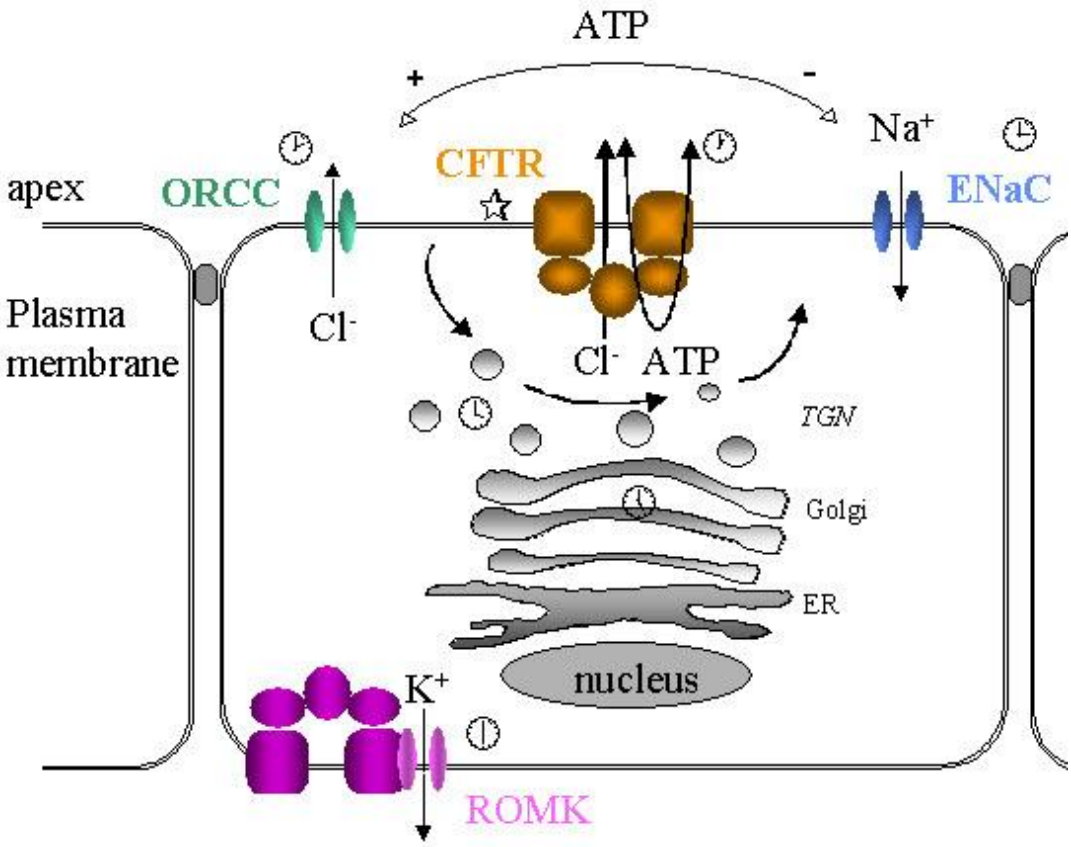
Epitel hücrelerinde klorür kanalı olarak işlev gören CFTR proteininde MSD'ler klorür iyonlarına özgü geçitlerin şekillenmesinde, NBD'ler transport için gerekli olan enerji kaynağını oluşturmak üzere ATP'nin kendisine bağlanıp hidrolize olmasında, R bölgesinin fosforillenmesi ise kanalların aktive olup regüle edilmesinde görev almaktadırlar. R bölgesinin, protein kinaz A aracılı fosforilasyonu ile kanal açılmakta, nükleotid bağlayıcı bölgelerin ATP bağlayarak hidroliz olmasıyla da kanal kapanmaktadır (25-27, 29,30) (Şekil 5).



Şekil 4. CFTR proteinin yapısı

CFTR, çok fonksiyonlu bir proteindir (Tablo 1). CFTR proteinin birincil fonksiyonu bir iyon kanalı olarak cAMP aracılı klorür salgılamak ve sodyum absorbsiyonunu baskılayarak epitel yüzeylerindeki sıvı hacmini ayarlamaktır. Bu fonksiyonun yanı sıra diğer iyon kanallarının fonksiyonun düzenlenmesinde (epitelyal sodyum kanalı- *epithelial sodium channel*-ENaC, K iyon kanalı- *potassium ion channels* (ROMK), *the outwardly rectifying chloride channel* (ORCC),) , membran trafiğinde, pH düzenlenmesinde ve apoptoz gibi süreçlerde de

görev aldığı bilinmektedir (31) (Şekil 5). CFTR tarafından düzenlenen hücre fonksiyonları tablo 1'de tanımlanmıştır.



Şekil 5. CFTR'nin iyon kanallarını düzenlemesi (32).

Tablo 1. CFTR tarafından düzenlenen hücre fonksiyonları (31).

Cl-, HCO3+, transportu

Diğer iyon kanallarının düzenlenmesi özellikle ENaC

Ekstraselüler pH'nın kontrolü

İntraveziküler asidifikasyon

Aquaporin 3 düzenlenmesi

Epitel apoptozu

Pseudomonas aeruginosa'ya bağlanma ve hücre içine alınımı

Gap junction iletişimi

Ca^{+2} düzenlenmesi

Ekstraselüler sıvı tabakasının kalınlığı

Glutatyon transportu

Mukus sülfasyonunda artma, sializasyonda azalma

NFκB aktivitesinin uyarılması

Kemokin üretimi

Lizozomal enzimlerin aktivasyonu

2.1.3.Kistik fibroz geni ve mutasyon alt tipleri

Kistik fibroz mutasyonları içinde ilk olarak tanımlanan ve beyaz ırka mensup KF hastalarının yaklaşık % 70'de görülen ΔF508 alleli, CFTR'nin değişmiş glikolizasyonu ve yanlış lokalizasyonu sonucu oluşur. KF kromozomlarının CFTR geninin 10. ekzondaki 3 baz çiftinin delesyonu sonucunda proteinin 508. pozisyonda bir fenilalaninin kaybıyla ortaya çıkmakta mutasyonu oluşturmaktadır (33-37). ΔF508 mutasyonunun Türkiye'de görülme sıklığı ise KF hastaları içinde % 20-25 arasında değişmektedir.

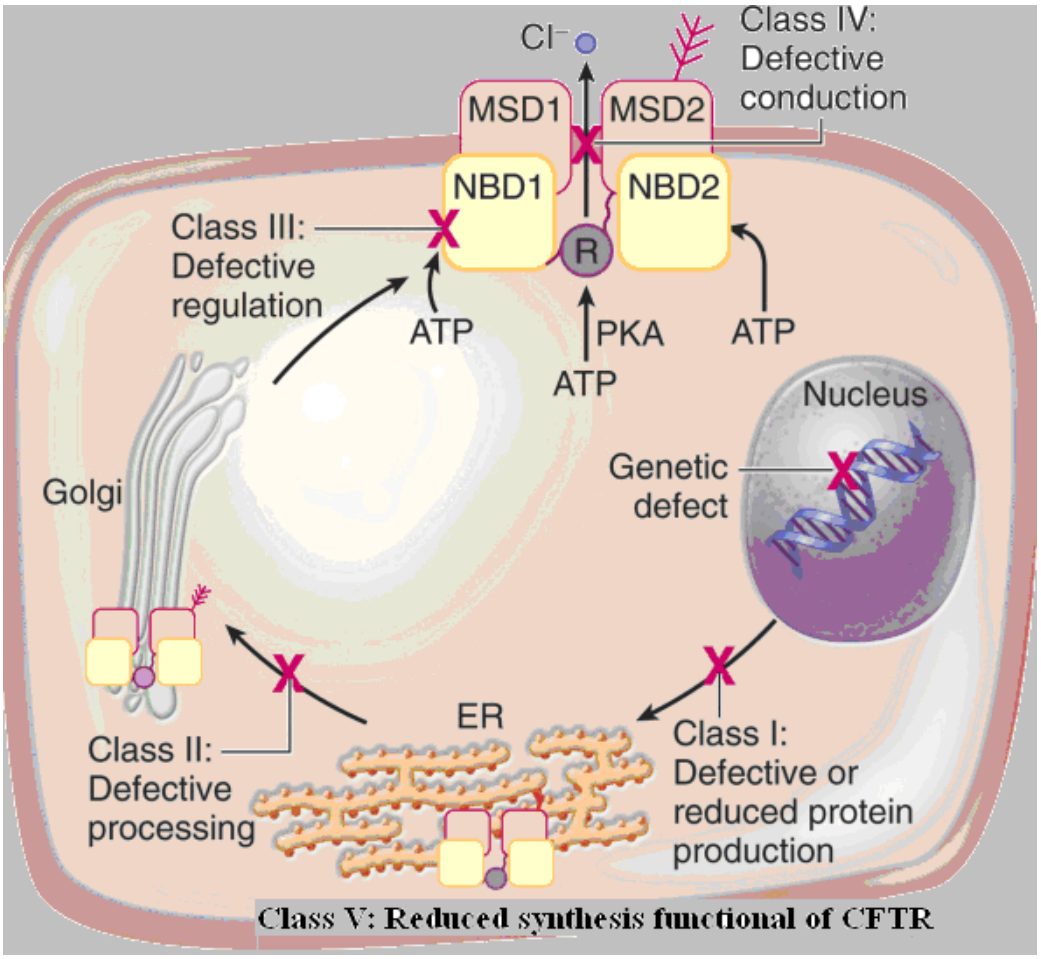
Günümüzde tanımlanan mutasyon sayısı 1000'den fazladır (36-38).Bazı mutasyonlarda daha belirgin olmakla birlikte, mutasyonlardaki dağılım oranları farklı toplumlar ve farklı coğrafik bölgeler arasında değişiklik göstermektedir. Türkiye'de genellikle Karadeniz Bölgesi'ndeki insanlarda görülen ve diğer

ülkelerde fazla rastlanmayan 1677 del TA mutasyonu, ΔF508 mutasyonundan sonra ikinci sırada yer almaktadır (39,40) (Tablo 2).

Tablo 2. Kistik fibroz hastalarında CFTR genine ait sık rastlanan mutasyonların bazı ülkelere göre dağılımı (40). (% ler KF populasyonu içinde hesaplanmıştır.)

	Türkiye	İngiltere	İspanya	İsrail	Avrupa
F508	%18.8-28.4	%75.32	%43.5	%27	%66.8
1677delTA	%7.3				
G542X		%1.68	%11.4		%2.6
N1303K	%3.7	%0.46			%1.6
G551D		%3.08			%1.5
W1282X		%0.17	%1.0	%36.2-51	%1.0
R334W			%5.0		
R1162X			%3.0		
R347H	%3.0				

Günümüzde KF mutasyonları klor iletimindeki sorunun mekanizmasına göre 5 sınıfta incelenmektedir (41-45) (Şekil 6). Normal hücrede KF geni mRNA'ya transkripte olduktan sonra endoplazmik retikulumda CFTR proteinine translasyon olur. Olgunlaşmamış CFTR golgi cisimciğinde glikolize olmakta ve epitelyum hücresinin apikal membrana yerleşip cAMP ile aktive olan klor kanalı görevini görmektedir. Mutasyonun tipine göre bu aşamaların herhangi bir basamağında CFTR'nin yapımı etkilenmektedir ve hiç yapılamadığı gibi, kısmen fonksiyon gören bir protein de yapılabilmektedir.



Şekil 6. CFTR mutasyon alt tipleri (45).

Sınıf 1 KF mutasyonlarında CFTR translasyonunda bir sorun vardır. Bu kategorideki mutasyonlarda ya hiç protein sentezi yoktur, ya da çok az miktarda ileri düzeyde hatalı protein sentezi vardır (28, 44)(Şekil 6).

Sınıf 2 KF mutasyonlarında hücre içinde CFTR proteinin işlenmesinde, posttranslasyonel modifikasyonunda ve hücre içi taşınımında sorun vardır. Kistik fibrozlu hastalarda en sık görülen mutasyon olan ΔF508 bu sınıfın içinde yer alır (28, 44)(Şekil 6).

Sınıf 3 KF mutasyonlarında CFTR proteinin regulasyonunda bir bozulma vardır ATP veya siklik AMP tarafından aktivasyonu olamaz (28, 44)(Şekil 6).

Sınıf 4 KF mutasyonlarında olgun CFTR proteini normal bir şekilde aktive olur, fakat aktivasyon sonucu görülen klor kanal iletkenliğinde azalma vardır. Bu

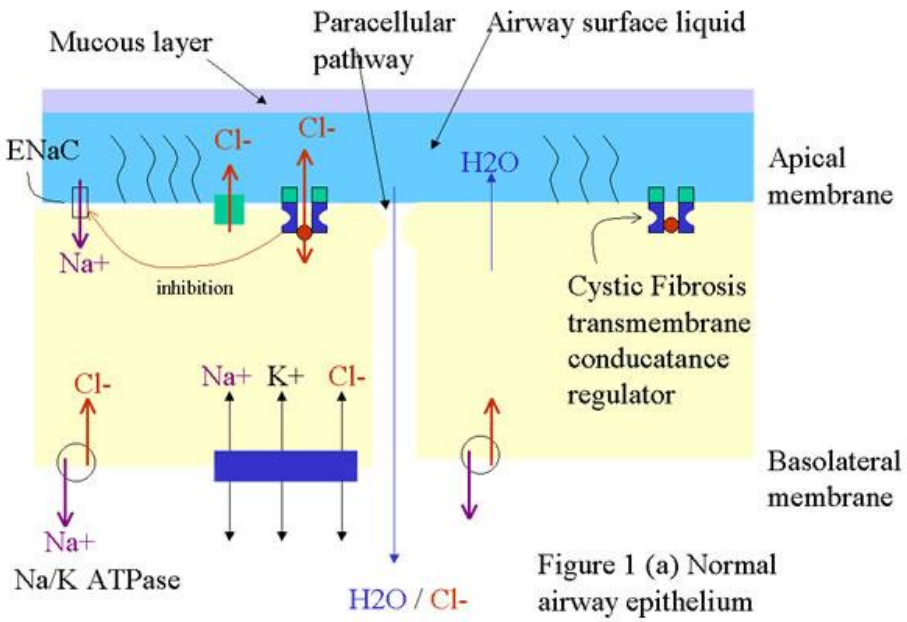
mutasyonlar genellikle kanalın şeklini veren MSD'lerde olmaktadır (28, 44)(Şekil 6).

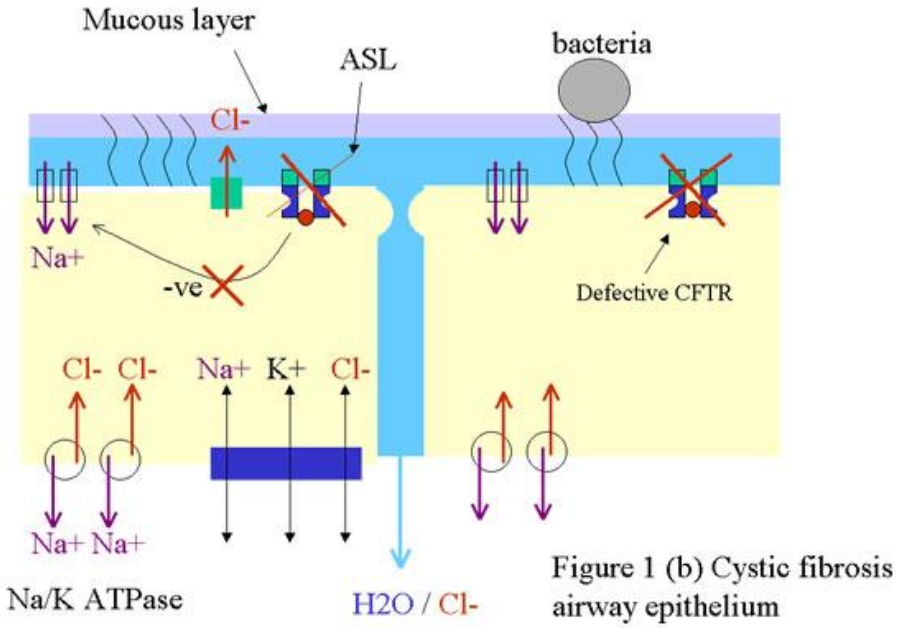
Sınıf 5 KF mutasyonlarında mRNA kesim hataları yüzünden protein üretim miktarında azalma görülmektedir. Bu mutasyonlar sonucu apikal hücre yüzeyinde tam fonksiyonel CFTR protein miktarı azalmaktadır (28, 44)(Şekil 6).

CFTR mutasyonları ile hastanın klinik bulgularının ağırlığı arasında da ilişki vardır. Genellikle sınıf 1, 2, 3 mutasyonları daha şiddetli hastalık belirtilerine yol açarken, sınıf 4 ve 5 daha hafif seyreder. Hafif mutasyonları taşıyan bireylerde hastalık genellikle daha hafif klinik bulgular ile seyretmekte, bu hastalar genellikle daha geç yaşlarda tanı almaktadır. Pankreas yetmezliği ve ter klor konsantrasyonunda artış ile mutasyonlar arasında güçlü korelasyon vardır. Sınıf 1, 2, 3 mutasyonları pankreas yetmezliği ile ilişkiliyken, sınıf 4 ve 5 mutasyonlarında böyle bir ilişki yoktur. Akciğer fonksiyonları ile mutasyonlar arasında ise bir ilişki bulunamamıştır.

2.2. Kistik fibroz'da etiyopatogenez

Kistik fibroz geninin 1989 yılında tanımlanmasından sonra hastalığın etiyopatogenezinin anlaşılması hız kazanmıştır. CFTR proteini akciğer epiteli, submukozal bezler, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme sisteminde bulunmaktadır. Bu klor kanalının KF'de uygun şekilde işlev görmemesi ve ek olarak diğer klor kanalları ve sodyum kanalları (ENaC) üzerindeki düzenleyici etkisini kaybetmesi ile salgı yapan epitel hücrelerinden dışarıya klor salınımı azalmakta, hücre içine sodyum ve beraberinde suyun pasif olarak girişi artmaktadır. Su ve elektrolitten fakir, koyu ve yapışkan nitelikte bir sekresyon oluşmaktadır (9) (Şekil 7).





Şekil 7. Kistik fibroz'lu ve normal kişilerin solunum yolları epitelinde elektrolit transportu.

Bu koyu ve yapışkan salgılar bulundukları organlarda atıldıkları kanallarda tıkaçlara neden olmaktadırlar. KF hastalarının enflamasyona artmış cevapları ve enflamasyonu baskılamada da yetersizlikleri vardır. Hastaların kliniğinde tipik olarak ekzokrin ve ileri dönemlerde endokrin pankreatik yetmezlik ve sonucu olarak

malabsorbsiyon, büyüme gelişme geriliği, diabetes mellitus, intestinal obstrüksiyonlar, mekonyum ileus, erkek infertilitesi, kadında azalmış fertilite, karaciğerde sekonder biliyer siroz, kronik sinüzoidal hastalıklar, bronşiyal obstrüksiyon ve atelektaziler görülmektedir. Hastalıktan ölüm akciğer yetmezliği sonucu olmaktadır (47).

Kistik fibroz'lu hastalarda görülen bir diğer önemli bulgu ise terdeki Cl^-, Na^+, K^+ konsantrasyonlarının çok artmasıdır. Hastaların terlerinde saptanan klorür konsantrasyonunun 60 mEq/L'den fazla olması tanı koydurucudur. Ter normalde izotonik bir solüsyon olarak yapılır ve ter kanalı içinde ilerlerken elektrolitler aktif transport ile reabsorbe olarak ter oluşur. Bu kanallar suya geçirgen olmadığı için sonuç olarak hipotonik bir ter oluşur. KF'li hastalarda ise CFTR kanalındaki defektler yüzünden klorür iyonu ve beraberinde sodyum emilimi blokaja uğramaktadır. Bunun sonucu olarak KF'li hastaların ter salgılarında NaCl konsantrasyonu artmaktadır. Böylece ter testi (yani terdeki NaCl oranı bakılarak) tanı koymak amacıyla kullanılabilmektedir (48).

2.2.1. Solunum sistemi hastalıkları ve patogenezi

Kistik fibroz hastalığında yaşam kalitesini ve süresini belirleyen en önemli organ tutulumu akciğerlerdir. KF'li bebeklerin akciğerlerinin intrauterin dönemde etkilenmediği, ancak doğumdan hemen sonra değişikliklerin başladığı kabul edilir. Akciğerlerdeki ilk bulgu, solunum yollarındaki kronik enflamasyondur. Zamanla gelişen ve özellikle üst lobları tutan, yaygın bronşiektazi hastalığın klasik akciğer bulgusudur. Hastalığın erken dönemlerinde akciğer tutulumuna dair klinik bulgular çok azdır. Solunum yollarındaki patolojik belirtilerin ilerlemesiyle birlikte hastalarda parmaklarda clubbing, bronşiektazi, göğüs hiperventilasyonu, hemoptizi ve pnömotoraks komplikasyonları gelişmektedir. Hastalarda sıklıkla nazal poliplere ve kronik sinüzite de rastlanmaktadır (9).

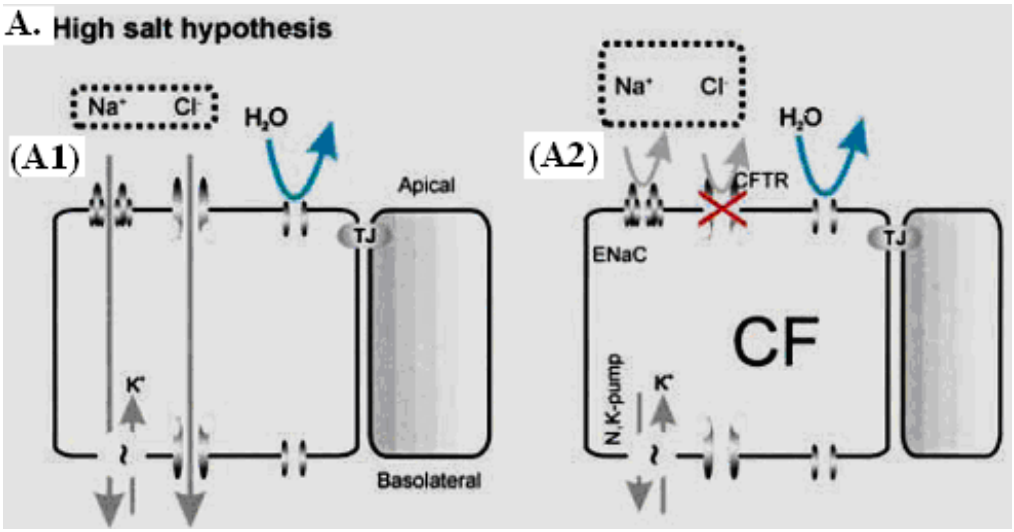
Akciğer hasarı büyük oranda konakçının mikroorganizmalara karşı geliştirdiği enflamatuvar cevaba sekonderdir. Yaşamlarının ilk aylarında hastalar daha çok *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* ile kolonize olurken,

daha ileriki yaşlarda *Pseudomonas aeruginosa* bu bakterilerin yerini almaktadır. KF'li hastaların akciğerlerinde dominant hale gelen *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu kronik enfeksiyonlar, hastaların % 80'inden fazlasının akciğerlerinde ilerleyici nitelikte fonksiyon kaybına ve erken ölüme neden olmaktadır (9, 49).

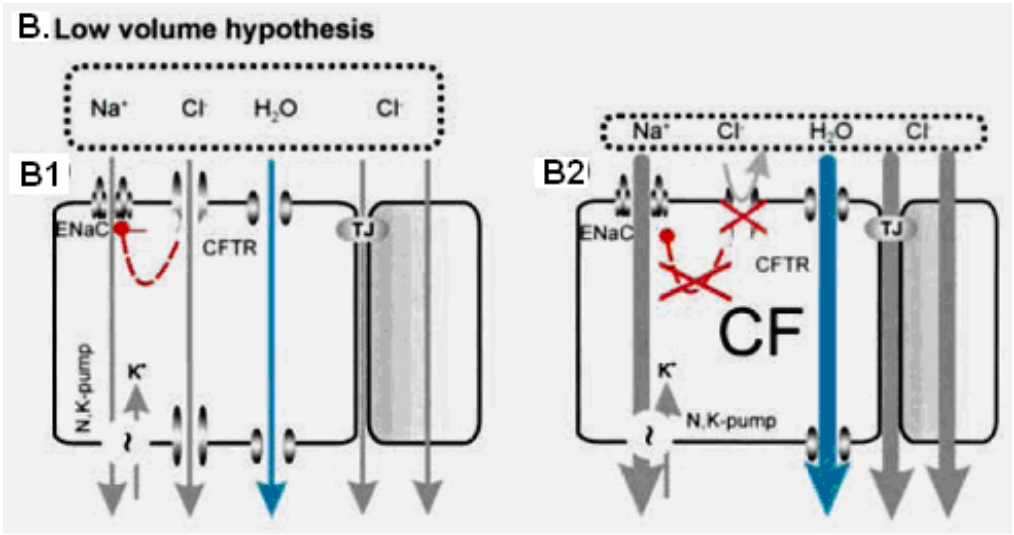
Erken pulmoner değişiklikler olan küçük hava yolları obstrüksiyonlarını bronşiyal bezlerin hipertrofisi takip etmekte ve sonucunda mukus tıkaçları oluşmaktadır. Fibrozisin yaygınlaşması ve doku kaybı ventilasyon perfüzyon bozukluklarına yol açmaktadır. Hava yolu obstrüksiyonu ve hipoksi ciddileştikçe hastalarda pulmoner tansiyon gelişmekte, ilerleyici sağ ventrikül yetmezliğine neden olmaktadır. Düşük PaO_2 düzeyi zaman içinde miyokard kontraksiyonlarını etkileyerek geç dönemde sol ventrikül fonksiyonlarını da bozabilmektedir (4).

Kistik fibroz'da solunum yollarındaki savunma mekanizmasının azalmasını açıklamaya yönelik bazı teoriler öne sürülmüştür (22, 31, 52-54) (Şekil 8). Bunlardan birine göre normalde solunum yolu epitelinin yüzeyini kaplayan sıvıda "defensin" adı verilen küçük yapıda proteinler vardır ve bunlar solunum yollarındaki tuz konsantrasyonundan etkilenirler. Normal solunum yollarında NaCl konsantrasyonu <50 mM düzeyindedir ve bu proteinler aktif haldedir. KF'li hastalarda ise solunum yollarındaki tuz konsantrasyonunun artması ile bu proteinlerin aktiviteleri azalmaktadır ve bakterilere karşı direnç azalmaktadır (55, 56). *In vitro* çalışmalar bu teoriyi destekler nitelikteyken, *in vivo* çalışmalarda KF'li hastalarda bronkoalveoler lavaj sıvısında yüksek tuz konsantrasyonu gösterilememiştir (Şekil 8-A). Birçok çalışma verileri ile desteklenen bir başka teoride ise esas sorunun mekanik savunmada olduğu ileri sürülmektedir. Perisiliyer sıvının normal fonksiyonunu sürdürebilmesi için izotonik olması gerektiği (≈150 mM NaCl), KF'de ise sodyumun hücre içine fazla emilmesi ve klor sekresyonun azalması ile sudan da fakir hale gelen sıvının klerensi bozduğu ileri sürülmektedir (55). Perisiliyer sıvının azalması hem siliyer, hem de öksürük ile olan mukus temizlenmesini azaltmaktadır (57). Buna karşın goblet hücrelerinden musin salınımı devam etmekte ve KF'li hastaların balgamları plaklar haline gelmektedir. Bu mukus plakları epitelden ATP'ye bağlı Na transportunu artırmakta ve bunun için gerekli enerjinin sağlanması için mitokondriyal aktivite artmakta ve oksijen kullanım artmaktadır. Hem mukus plakları, hem de ortamdaki oksijenin kullanılması ortamın

oksijen konsantrasyonunun azalmasına neden olur ve bu da bakterilerin bu ortama yerleşmelerini kolaylaştırıcı bir faktördür (58)(Şekil 8-B).

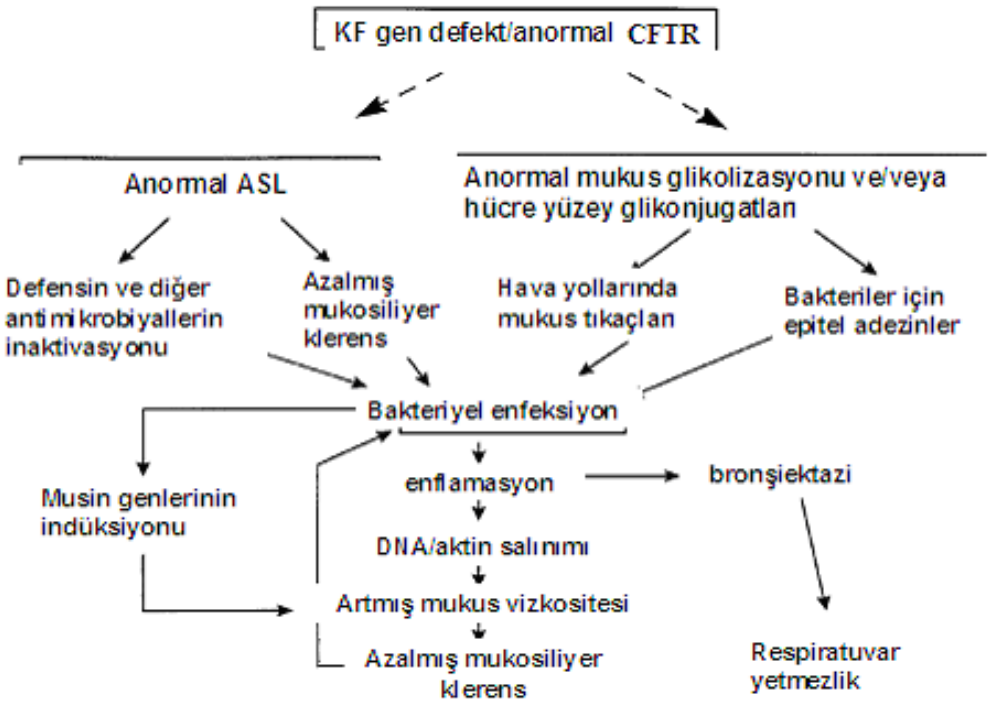


Şekil 8-A. Yüksek tuz konsantrasyonu hipotezi (59).



Şekil 8-B. Düşük volüm hipotezi (59).

Bakteriler azalan klerens nedeni ile kolaylıkla temizlenemezler, laktoferrin, lizozim gibi lokal savunma mekanizmalarının, nötrofil ve makrofajlar gibi vücudun savunma mekanizmalarının etkisinden korunurlar. Bu durum kronik bakteriyel enfeksiyonun oluşmasından sorumludur. Hastaların akciğerlerinde görülen bu fizyopatolojik değişim, bu hastaların özellikle *Pseudomonas aeruginosa ve Staphylococcus aureus*'un etken olduğu sık tekrarlayan ve kalıcılık gösteren enfeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ile kolonize olan KF'li akciğerlerde kronik enflamatuvar yanıt başlar. KF'de enflamatuvar yanıt ve enfeksiyon bir kısır döngü oluşturarak akciğer hastalığının ilerlemesine neden olur (60) (Şekil 9).



Şekil 9. Kistik Fibroz'da solunum sistemi hastalıkları ve patogenezi

2.2.2. Gastrointestinal sistem hastalıkları ve patogenezi

Pankreasta CFTR özellikle sentrolobüler ve duktal epitelyum membran hücrelerinde bulunmaktadır. Buradan yüksek konsantrasyonda sodyum bikarbonat sekrete edilmektedir. Normalde lümene salgılanan klor, bikarbonatla değişmektedir; KF'de anormal CFTR bu değişimi kısıtlamakta ve salgının daha vizkoz olmasını sağlamaktadır. Bu yoğun pankreatik enzimler yeterli ve etkin bir şekilde duodenuma akamamaktadır (61).

Kistik fibroz'lu hastalarda, pankreatik, intestinal ve biliyer $HCO3^{-}$ sekresyonu azalmıştır (normal değerlerin %10 altına düşmüştür). İntestinal lümen ve duodenumda bazal ve postprandiyal pH düşerken, mide pH'sı KF ve kontrol grupları arasında fark göstermemektedir (62). KF'de;

1. Tripsin inaktivasyonu (phospholipase A_2-PLA_2 ve pankreatik lipaz enzim aktivitelerini bozar).

2. Biliyer asit havuzunda ve miselleşmede azalma (63)

3. Lipolitik ürünlerin miseller dispersiyonunda bozulma sebebiyle asidik duodenum oluşmakta, bu da yağ malabzorbsiyonuna ve esansiyel yağ asitleri eksikliğine (EFAD) neden olmaktadır (63-64).

Kistik fibroz'da oral taurin alımı normal görünse de fekal kaybı aşırıdır (63). Biliyer asitlerin konjugasyonunda glisin/taurin oranı artmıştır (taurin ile konjuge edilmiş biliyer asitler, lipit çözünürlüğünü daha çok arttırır) (65-67). KF'li çocuklarda oral taurin ilavesi duodenal sıvıda glisin/taurin oranını azaltmakta, biliyer asit malabzorbsiyonunu düzelterek, steatoreyi önemli derecede azaltmaktadır (43). Fakat yağ malabzorbsiyonunu iyileştirebildiği tartışmalıdır (68-70). KF'de enterohepatik siklus kesintiye uğrar. Çünkü fekal biliyer asit kaybı aşırıdır ve biliyer asit havuzu azalmıştır. Biliyer asitler, karaciğerde sentezlenen amfipatik moleküllerdir. Aküöz intestinal fazda lipolitik ürünlerin çözünürlüğünü arttırırlar. Biliyer asit miçeller konsantrasyonu düştüğünde lipit çözünürlüğü önemli derecede azalır. Steatore ortaya çıkar. Yağ asitleri emilimi azalır (65, 71, 72).

Aşırı biliyer asit kaybının nedenleri (64, 73);

- Biliyer asit, hidrolize olmamış trigliserit ve fosfolipitlere irreversibl bağlanır.
- Duodenal pH'ın asidik olması biliyer asit çökmesine neden olur.

- KF'de %40 aşırı bakteryel intestinal kolonizasyon görülür, bu da biliyer asitlerin dekonjugasyon ve dehidrolizine neden olur.
- KF'de primer hücre defekti vardır ve ileumdan geri emilim bozulmuştur.

Kistik fibroz hastalarının büyük kısmında normal barsak morfolojisi bulunurken, bazı vakalarda ileal hipertrofi, ince barsakta villoz atrofi görülmüş, bu durum kronik enflamasyon ve denütrisyon kaynaklı artan mide asiditesine bağlanmıştır (74-77).

Esansiyel yağ asitleri eksikliği olan fare ve sıçanlarda villusların boyu uzamış, emilim sahası azalmıştır. CFTR knock-out farelerde, oral yüksek doz dokozahekzaenoik asit (DHA) verilmesiyle, jejunal hipertrofinin düzeldiği gözlenmiştir (77, 78).

Hastanın yaşına, hastalığın tipine göre pankreasta farklı histolojik bulgular ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde pankreas duktuslarında dilatasyon ve fokal intralüminal eozinofilik infiltrasyon görülmektedir. Asinar atrofi ve fibröz progresif olarak ilerler. Langerhans adacıkları azalmıştır ancak tamamen yok olmamıştır. Hastalığın son dönemlerinde asiner doku tamamen kaybolur ve duktuslar oblitere olur (79).

Hastaların % 15'inde pankreas fonksiyonları yeterlidir ve CFTR genotipleri ile pankreas fonksiyonları arasında sıkı bir korelasyon vardır (80). Pankreas fonksiyonlarının yeterli olduğu tipler genellikle hafif olarak adlandırılan mutasyonlardır; bu hastalarda CFTR'de sınıf 4 veya 5 defekt vardır. Genellikle bu çocukların büyüme gelişmeleri normaldir, tanıları yenidoğan taraması sırasında veya geç dönemde konur. Pankreas yetersizliği olmayan hastaların hastalıkları daha hafif, ter klor seviyeleri daha düşük ve yaşam süreleri daha uzun bulunmuştur. Pankreas yetersizliğinin ağırlığı her zaman akciğer fonksiyonlarının bozukluğu ile korele değildir (80-82).

CFTR proteini duktus epitel hücrelerinin apikal membranında bulunmakta ve klor ile suyun geçişini kontrol ederek normal konsantrasyonlarda tutmaktadır. KF'de anormal CFTR asinar luminal pH'nın düşmesine neden olmakta, bu da sekretuvar granül proteinlerinin endositozunu önlemekte ve konsantre sıvının solübilitesini azaltmaktadır. KF'de pankreas sekresyonları konsantre ve proteinden zengindir. Bu sıvı pankreatik duktusları tıkayarak asinar fonksiyonları bozmakta, aktive olan

proteolitik enzimler pankreası otodijesyona uğratmaktadırlar. Pankreas yetmezliğinin klinik bulguları duodenumda pankreatik enzim aktivitesinin % 10'dan daha azı kaldığında ortaya çıkmaktadr. KF'li hastaların % 85'inde pankreas yetmezliği görülmektedir (61). Doğumda, KF'li hastaların % 65'inde pankreas yetmezliği vardır, geri kalan çocukların % 15-20'sinde pankreas fonksiyon bozukluğu 3 yaş civarında ortaya çıkmaktadır (79). Pankreas fonksiyon bozukluğu olan hastaların prognozu genellikle kötüdür. Önce ekzokrin fonksiyonları bu şekilde etkilenen pankreas, zaman içerisinde adacık hücre harabiyeti ile insülin eksikliği şeklinde endokrin fonksiyonlarını da kaybetmeye başlamaktadır. Erişkin KF hastaların % 30'unda buna bağlı olarak diabetes mellitus görülmektedir. Kistik Fibroz ilişkili diyabet (cystic fibrosis related diabetus mellitus, CFRD), tip1 ve tip 2 diyabetin özelliklerini paylaşmaktadır (84, 85).

Kistik fibroz hastalarında gastroösafajiyal reflü ve Barett ösafagusu görülme sıklığı normal popülasyondan fazladır. Çölyak ve Crohn hastalığı da KF'de görülen diğer gastrointestinal sistem hastalıklarındandır (86).

Mekonyum ileusu KF'nin en erken klinik belirtisidir. KF hastalarının mekonyumunda albümin konsantrasyonu artmış, su ve mineral konsantrasyonları azalmıştır, bu da mekonyumun daha visköz kıvamlı olmasına neden olur. Goblet hücrelerinden mukus sekresyonu jelatin kıvamındaki mekonyumla birlikte kısmi veya total barsak tıkanmalarına neden olabilmektedir. KF'de mekonyum ileusu görülme sıklığı % 10-18 arasındadır. Mekonyum ileusu olan hastaların akciğer bulguları daha ağırdır ve yaşam süresi bu hastalarda daha kısa olarak tespit edilmiştir. Ancak son yayınlarda gerekli beslenme desteği verildiği taktirde aralarındaki farkın anlamlı olmadığı gösterilmiştir (87).

Distal intestinal obstrüksiyon her yaşta görülebilir, en sık adölesan ve erişkinlerde rastlanmaktadır. İnsidansı % 4-40 arasında değişmektedir. Mukuslu fekaloidin anormal barsak sekresyonları ve bozuk barsak motilitesi dolayısıyla terminal ileum, çekum ve proksimal kolonda birikmesi sonucu oluşmaktadır (88).

Kistik fibroz'un akciğer hastalıklarından sonra ikinci mortalite nedeni hepatobiliyer komplikasyonlardır. KF'ye bağlı karaciğer hastalıkları safra yolunda başlar, CFTR karaciğer hücrelerinde bulunmaz, sadece safra kanalının ve safra kesesisinin epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde vardır. KF'deki defektif CFTR,

safranın solüt yükünü arttırırak tıkaçlar oluşturmakta ve safra yollarında obstüksiyona sebep olmaktadır. Hidrofobik safra asitlerinin hücre zarlarına verdiği zarar, staza bağlı bakteri kolonizasyonları ve sitokinlerin oluşturduğu enflamatuvar ortam sonucu karaciğer hasarı ilerleyerek periportal fibroz, köprü fibrozu ve fokal biliyer siroz oluşur. İleri evrelerde siroz komplikasyonları, ösafajiyal varisler, portal hipertansiyon ve sonucunda ölüm görülebilmektedir (51). Karaciğer tutulumunda fenotip genotip ilişkisi tanımlanmamıştır. Hepatobiliyer tutulumunun net oranı bilinmemekte; görülme sıklığı % 10'un altında kabul edilmektedir (81). Karaciğer enzimlerinin normal olması karaciğer tutulumunu ekarte ettirmez. Siroz görülme oranı düşükken en sık rastlanan karaciğer patolojisi karaciğerde yağlanmadır. Lipoprotein sentezine sekonder triaçilgliserollerin LDL bünyesine hatalı sekresyonunun yağlanmaya neden olduğu düşünülmektedir (89, 90). Safra taşı ve buna bağlı safra kesesi hastalıklarının görülme sıklığı da oldukça yüksektir (91).

2.2.3. Üreme Sistemi Hastalıkları

Kistik fibroz'lu erkek hastaların çoğu obstrüktif azosperminin sonucu olarak infetildirler. Erkek KF hastalarında epididim, vas deferens ve seminal kanallarda bilateral atrofi görülür. Konjenital vas deferens yokluğu ile gelen hastalar da görülebilmektedir (82). KF'lu kadınlar ise fertildirler, fakat servikal mukus kalınlığındaki ve vizkositesindeki artış konsepsiyonu zorlaştırmaktadır (83).

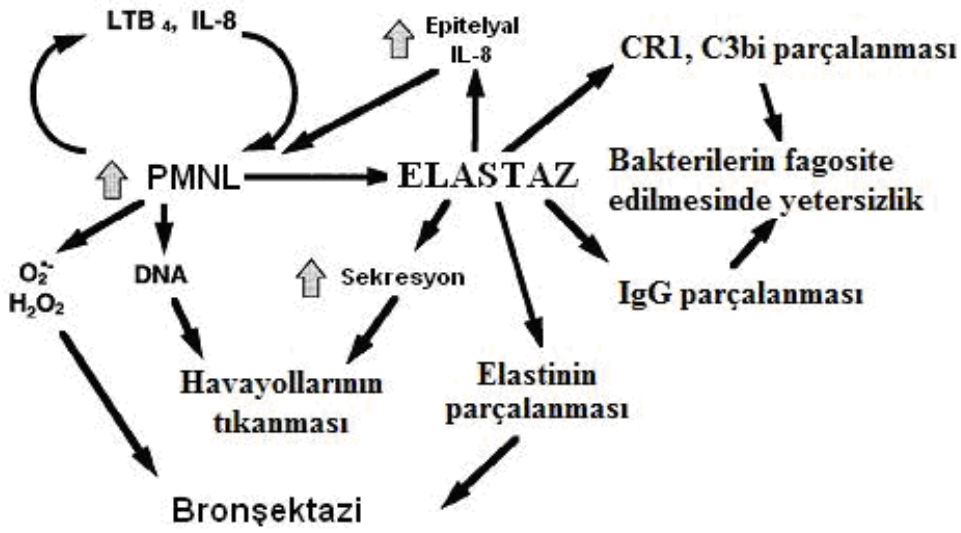
2.2.4. Kistik Fibroziste enflamasyon ve patogenezi

Kistik fibroz'da solunum yollarına yerleşen mikroorganizmalar vücutta immün yanıtı uyararak solunum yollarında kronik enflamasyona neden olurlar. Bu PMNL'lerin hakim olduğu bir enflamasyondur. İlginç olan bulgulardan birisi ise altı aylık KF'li bebeklere bronkoskopi ve bronko-alveoler lavaj yapıldığında alınan sıvıda mikroorganizma üretilememesine karşın, enflamasyonun olduğunun gösterilmesidir. Bu bilgi bozuk CFTR'nin kendisinin de enflamasyonu başlatıcı bir etkisi olabileceği ön fikrini doğurmuştur (94). Ortamda başta interlökin-8 olmak

üzere birçok proenflamatuvar sitokinin arttığı gösterilmiştir. KF hücre kültürleri normal hücre serilerine göre *Pseudomonas Aeruginosa* ile enfekte edildiğinde daha yüksek miktarlarda proenflamatuvar sitokin (TNF-α, IL-6, IL-8) ürettiği gözlemlenmiştir. Bu artmış enflamatuvar cevap, sitokin üretiminin downregüle edilmesinde bir sorun olduğunu düşündürtmektedir (95). Buna karşın bir anti-enflamatuvar sitokin olan interlökin-10'un ise azaldığı gösterilmiştir (96). Bu sitokin üretiminin anormal düzenlenmesi CFTR defektleri ile direkt ilişkili olabileceğini düşündürmüş, ancak altta yatan mekanizma henüz tam olarak açıklanamamıştır. Olası mekanizmalar NFkB aktivasyonunda artış, PPAR-α downregülasyonunda artış ve TLR (Toll like receptor) ekspresyonunda değişiklikler olarak ileri sürülmüştür (97,99-101).

Kistik fibroz hastalarından elde edilen PMNL'ler uyarıldıklarında normal bireylerden elde edilen PMNL'lerden daha fazla elastaz ve serbest oksijen radikali, daha az L-selektin salgılanmaktadır (102). Elastaz direkt olarak solunum yollarının yapısında bulunan elastini ve diğer yapısal proteinleri parçalayarak bronşektazi gelişmesine yardımcı olur. İlaveten sekretuvar aktiviteyi artırarak solunum yollarındaki obstrüksiyonu arttırır. Vital opsoninleri ve reseptörlerini ayırarak fagositoz üzerine olumsuz etki eder ki bu da enflamasyona katkıda bulunur. Son olarak kemoatraktanların (özellikle lökotrien B4 ve interlökin 8) üretimini artırarak ortama PMNL göçünü artırır (103) (Şekil 10).

Ayrıca PMNL'lerden salınan serbest oksijen radikallerinin de zedeleyici etkileri vardır. Çok miktarda ortamda bulunan PMNL'lerin ölmesi ile yine çok miktarda DNA ortaya çıkmaktadır. Ağır bir molekül olan DNA'nın balgamı daha da koyulaştırıcı etkisi bulunmaktadır ve klerens üzerine olumsuz etki eder (104).



Şekil 10. Kistik fibroz'da enflamasyonun patogenezi (105).

In vitro veriler defektif CFTR eksprese eden havayolu epitelinde, proenflamatuvar sitokin üretimi ve NFκB aktivasyonunda artış olduğunu göstermiştir (106). KF'de PMNL'ler TNF-α ve IL-8'e aşırı cevap vermektedirler. PMNL aktivitesi ortamın iyonik komposizyonuna duyarlıdır ve hem hipo- hem de hipertonik ortamlar PMNL cevabında azalma yaratırlar. KF'de bozulmuş PMNL aktivitesi üste gelecek enfeksiyonlara da bir yatkınlık oluşturur. Artmış ASL klorür konsantrasyonları PMNL'lerden IL-8 salınımını arttırır, *Pseudomonas Aeruginosa'nın* PMNL'lerce öldürülmesini inhibe eder ve PMNL apoptoz ve lizisini hızlandırır. Akciğer parankiminde oluşan PMNL kaynaklı ilerleyici hasarın temelinde CFTR protein disfonksiyonu yatmaktadır (107).

Sonuçta genetik bozukluk sonucu oluşan kolaylaştırıcı faktörlerin zemininde gelişen kronik enfeksiyon ve enflamasyon KF'li hastanın akciğerlerinde doku zedelenmesine ve bronşektaziye kadar giden değişikliklere neden olmaktadır (105).

İnterlökin-6

İnterlökin-6 (IL-6) yaklaşık 26 kD luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarfindan sentez edilir. IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130

kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşur. IL-1 ve TNF-α'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (108). Plazma IL-6 yüksekliği ayrıca plazma serbest yağ asitleri ile de bir orantı içindedir (109).

C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP) akut faz proteinlerinin öncüsüdür. Pnömökokların kapsül antijenine bağlandığı için CRP adını almıştır. CRP hepatositlerde üretilen ve pek çok stimulustan sorumlu olan akut faz proteinidir. Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde serum düzeyi enflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF-α seviyeleri ile ilişkilidir (110).

CRP yapımı insanda IL-1, IL-6 ve TNF-α dengesi sonucu etkilenir. Son zamanlarda serum konsantrasyonunun yağ dokusu IL-6 salgısı ile düzenlendiği düşünülmektedir (111, 112). Serum IL-6 ve CRP konsantrasyonları arasındaki ilişki bu hipoteze göre doğrusaldır. Sağlıklı kişilerde serum CRP düzeyi 0,5 ng/dL gibi çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Enflamasyon, enfeksiyon ve travmalara yanıt olarak serum düzeyi artmaktadır (110, 113). Ayrıca sigara içimi, ileri yaş, obezite plazma trigliserit düzeyi yükselmesi ve çeşitli kardiyovasküler belirteçlerin artışı ile de yükselir (111). Akut hastalıkların seyri sırasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de klinikte CRP kullanılmaktadır (112). Daha güncel olarak CRP'nin sağlıklı dönemdeyken oluşabilecek hastalık riskini göstermek amacı ile kullanılmasıdır (114).

CRP doğal immün sistem üzerinde rol sahibidir, komplemanı aktive eder, Fc reseptörlerine bağlanır ve pek çok patojen için opsonin davranışı sergiler. CRP'nin Fc reseptörlerine bağlanması proenflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (110). IL-6 karaciğerde CRP yapımını uyaran bir proeflamatuvar sitokindir (115). Bu ilişki transgenik farelerde CRP yapımı için, IL-6'nın mutlak gerekliliği ile kuvvetlendirilmiştir (116)

Bu da IL-6'ya bağlı CRP'nin enflamatuar olayları etkilediğini gösterir. IL-6'nın serum konsantrasyonun yüksek olması CRP seviyesini arttırabilir (114).

2.2.5 Kistik fibroz'da malnütrisyon ve enerji dengesizliğinin etiyopatogenezi

Kistik fibroz'lu hastalarda malnütrisyon ve büyüme geriliği önemli bir sorundur. Malnütrisyon enerji ihtiyacının artmasına, alım azlığına, kronik enfeksiyon ve enflamasyona, pankreas yetmezliğinden dolayı görülen malabsorbsiyonla oluşan kayıplara bağlıdır. Önerilen günlük kalori (recommended dietary allowance**,** RDA) sağlıklı çocukların % 120-140'ı kadarıdır. Nütrisyonel durum hastalığın prognozunu ve bilişsel fonksiyonları etkilemektedir. Erken yaşta beslenme desteği yapılmaya başlanmalıdır. Yağda eriyen vitaminler, esansiyel yağ asitleri, prealbümin, albümin, trigliseritler, kolesterol ve bazı eser elementler malnütrisyondan etkilenir. KF'li hastalarda malnütrisyon en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Kronik öksürük, kusma ve takipne kalori kaybına ve anoreksiyaya katkıda bulunur. Bu hastalarda bazen ciddi beslenme desteği verildiği halde gereken yüksek enerji ihtiyacı karşılanamayabilmektedir (117).

2.2.6 Kistik fibroz'da büyüme ve gelişme

Büyüme konsepsiyonda başlayan ve tam pübertal gelişimin tamamlanmasına kadar süren dinamik bir süreçtir. KF'li çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi hastalık aktivitesi ve tedaviye cevabın izlenmesi için gereklidir (117).

Normal popülasyonla karşılaştırıldığında, KF'li hastalarda doğumlarından erişkin yaşlarına kadar büyüme ve gelişmede gerilik gözlenmektedir (118). Büyüme geriliği adölesan süresince daha da belirginleşmekte ve beraberinde iskelet matürasyonunda ve puberte başlangıcında gecikmeyi de getirmektedir (119) . Büyüme, malabsorbsiyon ve malnütrisyon harici farklı nedenlerden de etkilenmektedir. KF'de büyümeyi etkileyen majör faktörler temel olarak beslenme yetersizliği, kronik enflamasyon, DM, karaciğer hastalıkları ve kortikosteroid tedavisidir (117 , 120).

Bu faktörlerin GH/IGF-1 (growth hormon, büyüme hormonu/insulin like growth factor-1, insülin benzeri büyüme faktörü-1) yolağının fonksiyonel bütünlüğünü kompleks etkileşimlerle zayıflatması ve puberteyi başlatıcı nöroendokrin cevapları negatif yönde etkilemesi olasıdır. KF'li hastalarda bazal ve

uyarılmış GH düzeyleri normal olarak bulunurken IGF-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini-3 (insulin like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) düzeyleri düşük olarak bulunmaktadır. Bu durum, KF'de bağıl bir GH duyarsızlığı olduğunu düşündürmektedir (80, 121).

Kistik fibroz'lu çocuklarda IGF-1 düzeylerindeki azalmaya ek olarak IGFBP-3 düzeylerinde düşüş ve inhibitör etkisi olan IGFBP-1 düzeylerinde artış bulunmaktadır. KF'nin endokrin pankreası etkilemesi sonucu zaten normal popülasyona göre düşük olan insülin seviyeleri, düşük IGFBP-3 ve yüksek inhibitör IGFBP-1 düzeylerinin etkisiyle bozulmuş olan GH/IGF-1 yolağını daha da bozarak büyüme gelişme geriliğine neden olmaktadır. Ayrıca düşük insülin düzeyleri overlerde gonadotropik aktiviteyi ve steroidogenezi bozarak pübertede gecikmeye katkıda bulunmaktadır (80, 121).

Romotoid artrit gibi kronik enflamatuvar hastalığı olan çocuklarda artmış IL-6 düzeylerinin yol açtığı IGF-1 miktarlarındaki azalmanın beslenmeden bağımsız olarak büyüme-gelişme geriliği yaptığı bilinmektedir. Benzer şekilde kronik enflamasyon sürecinin gözlendiği KF'de IL-6, TNF-α gibi proenflamatuvar sitokinler yüksek düzeyde bulunmaktadır. Sentetik büyüme hormonu verilmesi ile yapılan çalışmalarda, GH'nin IGF-1 düzeyini arttırarak KF'lu çocuklarda protein yıkımını azalttığı, nütrisyonel durumu ve büyümeyi düzelttiği görülmüştür(80, 121). Bu yüksek sitokin düzeyleri ile KF'li çocuklarda gözlenen düşük IGF-1 düzeyleri arasındaki bağlantı ve bunların büyüme geriliği üzerine olan etkilerinin incelenmesi gerekmektedir.

Tablo 3. KF'de görülen büyüme ve gelişme geriliğine katkısı olan olası faktörler

Malabsorbsiyon ve diğer aşırı kayıplar • Pankreatik yetmezlik • İnce bağırsakta düşük pH • Safra tuzu üretiminde bozukluk • Gastroösafajiyal reflü
Anoreksi ve/veya yetersiz kalori alımı • İlaçların neden olduğu anoreksi, mide bulantısı ve kusma • Yeme problemleri ve yetersiz günlük kalori alımı
Artmış enerji tüketimi • Kronik enflamasyon, akciğer hastalığı ve katabolik durum
Diğer • DM • Karaciğer hastalığı • Sistemik ve/veya inhale kortikosteroid tedavisi

2.3. Oksidatif stres

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipit tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (122). Oksijen, oksidasyon tepkimelerinde rol alması nedeniyle hücreler için vital bir fonksiyona sahiptir. Yüksek konsantrasyondaki oksijenin hücresel yapılar icin toksik olması hücreyi risk altına almaktadır. Ancak bilinmektedir ki anaerobik canlılar da dahil olmak üzere toksik etkili olan moleküler oksijen değil, tam indirgenmemiş oksijen metabolitleri ve elektromanyetik dalga oluşumuna yol açan oksijen radikalleridir (123).

Normal hücre metabolizması sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri antioksidanlar tarafından zararsız hale getirilirler. Oksidatif stres altında oksijen radikallerinin oluşumu, antioksidan savunma sisteminin kapasitesini aşarsa, artan

serbest oksijen radikalleri hücrenin çeşitli bileşenleri ve hücre dışı makromoleküller ile etkileşerek hücrede yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olurlar (124, 125).

2.3.1 Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri:

Serbest radikaller canlı hücrelerin zarlarında doymamış lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi organik bileşiklerle reaksiyona giren oldukça reaktif nitelikli moleküllerdir. Çok kısa olan yarılanma sürelerine rağmen, hücrede oksidatif hasara neden olabilirler (125).

Serbest radikaller normal hücresel metabolik reaksiyonların bir ürünüdür. Bu nedenle biyolojik bir bozukluk olarak nitelendirilmemelidir. Farklı metabolik olaylar farklı radikallerin oluşumuna neden olmaktadırlar (126). Hücre zarında, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde, sitozol ve endoplazmik retikulumda gelişen metabolik reaksiyonlar serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Aynı zamanda organizmada hastalığa neden olan yabancı madde etkisi ile de oluşabilirler (127).

Serbest radikal gibi davranan, ancak serbest radikal tanımına uymayan oksijen kaynaklı hidrojen peroksit gibi hareketli moleküller de mevcuttur. Bu moleküller de serbest radikaller ile beraber reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılırlar. ROT, enzimatik reaksiyonlar ve metabolik fonksiyonlar için gereklidir. Buna karşın hücresel yapıları olumsuz etkileyebilirler (128).

Serbest radikaller kaynaklarının endojen veya ekzojen oluşuna göre iki gruba ayrılırlar. Ekzojen kaynaklar; sigara dumanı, radyasyon, hava kirliliği ve farmakolojik bazı elementlerdir Endojen kaynaklar; fagositler, makrofajlar, nötrofiller, elektron transport sistemi, ksantin oksidaz ve araşidonik asit metabolizmasıdır (129, 130). Tablo 4'de sık karşılaşılan radikaller, simgeleri ve özellikleriyle verilmiştir (131).

Tablo 4. Sık karşılaşılan radikaller, simgeleri ve kimlikleri (131).

Hidrojen	$H^{\bullet}$	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	$O_2^{\bullet-}$	Oksijen metabolizmasının ilk ara türünü
Hidroksil	$OH^{\bullet}$	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti radikal
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Singlet oksijen	O_2^{-}	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Perhidroksi radikal	$HO_2^{\bullet}$	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır
Peroksil radikal	ROO^{-}	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur
Triklorometil	CCl_3	CCl_4 metabolizması türünü karaciğerde üretilen bir radikal
Thyl radikali	$RS^{\bullet}$	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	$RO^{\bullet}$	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojen oksit	NO	L- arjinin amino asitinden in vivo üretilir.
Nitrojen dioksit	NO_2	NO'in oksijen de reaksiyonundan üretilir.

Endojen kaynak bölgelerinden biri fagositer hücrelerdir ve bu hücrelerde zar bağımlı NADPH oksidaz sistemi bulunur. Bu enzim zara bağlı bir flavoproteindir ve fizyolojik koşullarda indirgeyici substrat olarak NADPH'yı kullanır. Monosit aktivasyonu sırasında membran fosfolipidlerinden, fosfolipaz C, D ve A_2 ile oluşan araşidonik asit ve diğer yağ asitleri NADPH oksidazı uyarır. Solunumsal patlama, moleküler oksijenin redüksiyonu ile reaktif oksijen türevlerini oluşturur (123, 129).

Oksidan moleküller vücutta belirli bir düzeyde bulunan doğal endojen antioksidan savunma sistemleri tarafından etkisiz hale getirilmektedirler. Reaktif oksijen türleri arttığında veya antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında ciddi doku hasarı oluşabilir. Bu etkilerinin yanı sıra kendileri ile reaksiyona giren molekülleri de serbest radikallere dönüştürerek, otokatalitik reaksiyonları başlatırlar. Serbest radikallerin en önemli hedef yapıları nükleik asitler (DNA ve RNA), proteinler, nörotransmitterler ve hücre zarının başlıca bileşeni olan yağ asitleridir. Lipit peroksidasyonuna, protein metabolizmasında agregasyona, parçalanma ile kırılmaya ve DNA yapısında mutasyona neden olarak hücre ölümüne yol açabilirler (132). Tablo 5'de serbest radikal artışı sağladığı düşünülen fizyolojik ve klinik durumlar belirtilmiştir.

Tablo 5. Serbest radikal artışı sağladığı düşünülen fizyolojik ve klinik durumlar

Yaşlanma	Prematür yaşlanma hastalıkları
İyonize edici radyasyon	Nükleer patlamalar Radyoterapi seansları Hipoksik hücre aktivatörleri radyasyon hasarı
Alkolizm	Alkol indüksiyonuna ilişkin aşırı demir yüklenmesi Alkolik miyopati
Kan elemanları bozuklukları	Fenilhidrazin primakin vb. ilaç toksikasyonları Kurşun zehirlenmesi, favizm, Protoporfirin fotooksidasyonu malarya, orak hücre anemisi, fanconi anemisi
İnflamatuvar-immun hasar	İdiyopatik ve membranöz glomerulonefrit, vaskülit, hepatit (B), Otoimmün hastalıklar, romatoid artrit
İskemi-reperfüıyon hasarı	Felç, miyokard enfarktüsü, aritmiler, transplantasyonlar,donma
Solunum sistemi bozuklukları	Sigara ve organik yanık dumanı inhalasyonu Amfizem, bronkopulmoner displazi, fotokimyasal kirler, Oksidan kirleticiler, Asbetoz karsinojenitesi
Kardiyovasküler bozukluklar	Ateroskleroz, adriamin toksitesi, Keshan hastalığı
Ürogenital bozukluklar	Otoimun nefrotik olgular ve metal nefrotoksitesi
Sinir sistemi bozuklukları	Hiperbarik oksijen, nörotoksinler, vit. E yetmezliği Alzheimer, Parkinson, steroid lipofusinozis Allerjik ensefalomiyelit ve demiyelizan hastalıklar, Multipl skleroz, musküler distrofi
Gastrointestinal sistem bozuklukları	Endotoksik karaciğer hasarı, diabetes mellitus, pankreatit oral demir zehirlenmesi ülserler, GIS kanserleri, inflamatuvar barsak hast.
Diğer bozukluklar	Sistemik kanserler, malnütrisyonlar, kwashiorkor, kontak dermatit, porfiria, termal haraplanma, katarak, oküler kanamalar, retrolental fibroplazi, multipl kan transfüzyonları gerektiren anemiler

2.3.2 Serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin zararlı etkileri :

Serbest radikaller hücresel yapıları etkileyerek hücre hasarına yol açmaktadırlar. Özellikle arginin, prolin, histidin, sistein ve metiyonin aminoasitleri hasara açıktır. Aminoasitlerin oksidasyonu proteinlerin parçalanmasına, çapraz bağların oluşumuna, agregasyona ve proteinlerin parçalanmaya yatkın hale gelmesine neden olur. Hücre zarında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyona karşı çok duyarlıdır (133, 134).

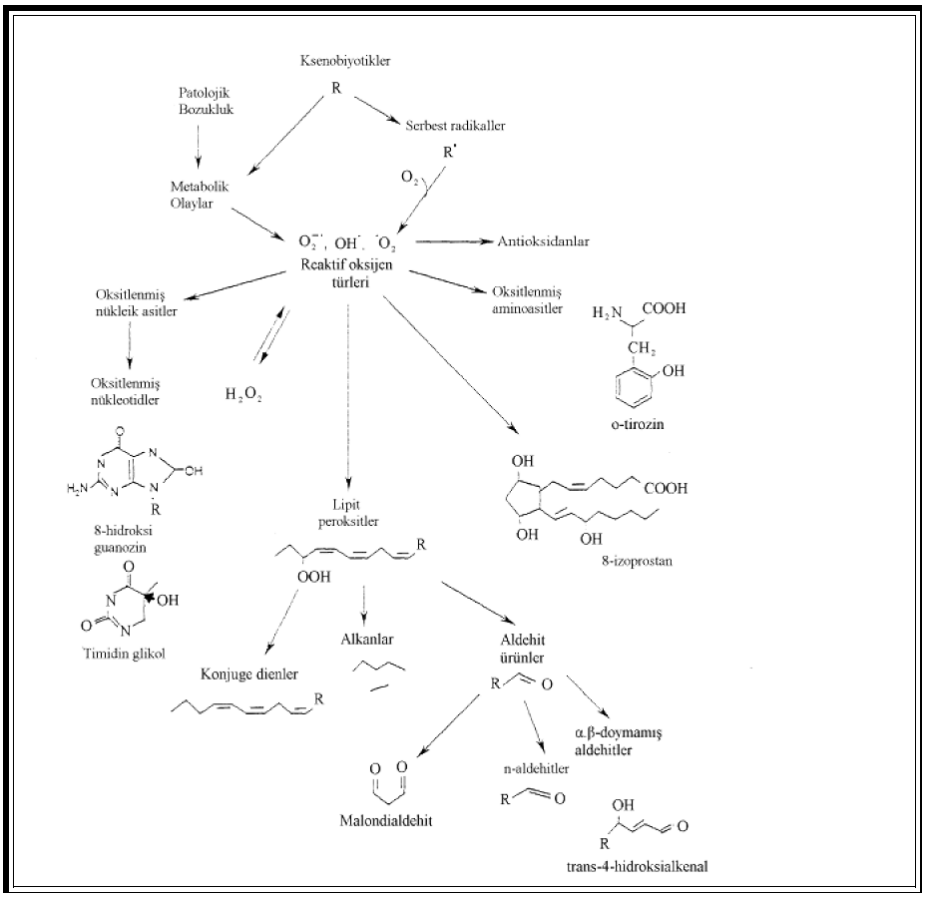
Bu zararlar şöyle sıralanabilir (133, 134):

1. DNA yapısının bozulması,
2. Nükleotit yapılı koenzimlerin yıkımı,
3. Mukopolisakkaritlerin yıkımı,
4. Proteinlerin tahrip olması ve protein döngüsünün artması,
5. Hücre ortamında tiyol/disülfit oranının değişmesi ile tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması,
6. Protein ve lipitlerle kovalent bağ oluşturmaları,
7. Lipit peroksidasyonu, zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesi,
8. Zar proteinlerinin hasar görmesi ve taşıma sistemlerinin bozulması,
9. Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olayların bozularak kapillerde aterofibrotik değişikliklerin oluşumudur.

Reaktif oksijen türlerinden en çok etkilenen lipitlerdir. Hücre memranları poliansatüre yağ asitlerinden (PUFA) ve kolesterolden zengindir, kolaylıkla oksidan radikallerden etkilenirler. Lipit peroksidasyonu; doymamış lipitlerin bulunduğu yerlerde, moleküler oksijen ile yürüyen reaksiyonlarla gerçekleşen ve lipit hidroperoksitlerinin oluştuğu kompleks bir işlemdir. Lipit peroksidasyonu otokatalitik ve geri dönüşümsüz bir reaksiyon olduğundan oldukça zararlıdır (135). Lipit peroksidasyonu, zar yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asit zincirinden bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar ve lipit radikali oluşur. Lipit radikali zayıf bir bileşiktir ve bir seri değişikliğe uğrar. Lipit peroksit radikalleri (LOO•) diğer çoklu yağ asitlerini etkileyerek, yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açar ve ortaya çıkan hidrojen atomu ile birleşerek lipit hidroperoksitlerini (LOOH) oluştururlar. Peroksitler otokatalitik zincir reaksiyonunu başlatır ve böylece şiddetli zar hasarı gelişir (126, 128).

Lipit peroksitlerin yıkımıyla aktif aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler, ya da başlangıç etki bölgesinden difüzyonla hücrenin diğer bölümlerine hasarın yayılmasına neden olurlar. Bu aldehitlerin en önemlisi malondialdehittir (MDA). MDA nonenzimatik olarak çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı sonucu ortaya çıkabileceği gibi, araşidonik asidin enzimatik oksijenasyonunda uçucu bir yan ürün olarak da ortaya çıkabilir. Yarılanma ömrü uzundur ve zarları geçebilir (128, 132) (Şekil 11).

Lipit peroksidasyonu bir çok hastalığa ve doku hasarına neden olarak zar geçirgenliği ve mikroviskoziteyi olumsuz yönde etkiler. MDA ise zar bileşenlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olur. Böylece iyon taşınması, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu bozulur. Hücre zarında zedelenmeye yol açarak akışkanlığın bozulmasına, sekretuar fonksiyon kaybına ve transmembran iyon dengesizliğine yol açar. Peroksidasyonun son ürünleri olan aldehitler, hidrokarbon gazlar ve MDA içeren diğer kimyasal bileşikler hücre ödemine neden olur, damar geçirgenliğini etkiler, enflamasyon ve kemotaksisi başlatırlar. Fosfolipaz aktivitesini değiştirip, araşidonik asit salınımını uyararak prostaglandin ve endoperoksidazların yapımını arttırırlar. Artmış enflamatuvar olayın başlamasıyla salınan sitokinlerin serbest yağ asidi miktarını arttırması, karaciğere giren yağ asidi artışı ile glukoz ve VLDL çıkışı artar. Böylece indirekt olarak insülin direnci oluşur (128, 132, 136).



Şekil 11. Serbest radikal hasarı sonucu lipid peroksidasyon son ürünü MDA' nın oluşumu

2.3.3 Kistik fibroz'da oksidatif stres

Kistik fibroz hastaları özellikle oksidatif strese duyarlı ve yatkındırlar, çünkü bu bireylerde hem antioksidan savunma bozulmuş, hem de oksidan üretimi artmıştır. Antioksidan savunma mekanızmaları endojen ve eksojen kaynaklıdır. Eksojen antioksidanların içinde diyetle alınan vitamin E vitamin C, betakaroten yeralmaktadır. KF hastalarındaki malabsorbsiyon bu vitaminlerin emiliminde yetersizliğe yol açar. Endojen antioksidanlardan olan glutatyon peroksidaz sistemi ise CFTR defektlerinin GSH'nin epitelyum hücre membranlarında taşınmasını bozduğu için efektif olarak çalışamamaktadır (137).

2.4. Esansiyel yağ asitleri eksikliğinin patogenezi

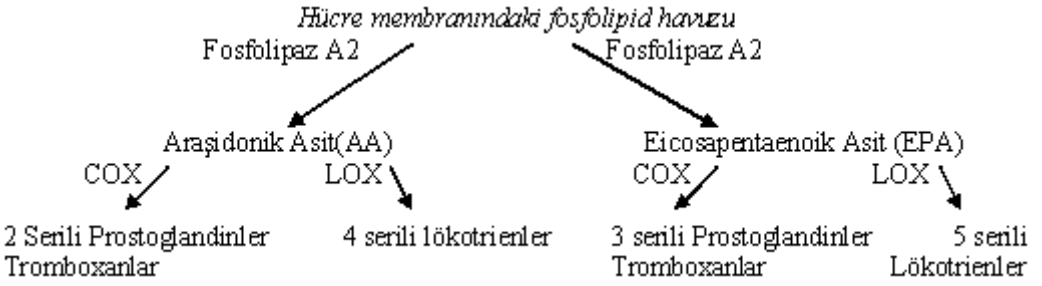
Kistik fibroz hastalarında esansiyel yağ asitleri eksikliğinin (Essential Fatty asids Deficiency-EFAD) bulunduğu uzun süredir bilinmektedir. İlk başlarda bu eksiklik malnütrisyona, diyetteki eksikliğe ve pankreas yetmezliğine bağlanmıştır (138). 1999'dan sonra üzerinde çalışılmaya başlanmış ve ancak bundan sonra EFAD ile beslenme durumu, pankreatik fonksiyon arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur (139, 140, 141) Daha sonra 2000'li yıllarda Strandvik ve arkadaşları (2) genotip ile EFAD arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yakın zamanlı çalışmalarda hastalığın şiddeti ile yağ asidi eksikliğinin şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. EFAD eikozanoid sentezinde potent enflamatuvar etkisi olan bileşiklerin üretilmesinde ağırlık yaratarak enflamasyonu arttırmaktadır (142). Omega-3 yağ asitlerinin diyete ilave edilmesi KF'li hastalardaki enflamatuvar durumu hafifletmektedir (78).

2.4.1.Esansiyel yağ asitleri (Essential fatty acid-EFA)

Büyüme-gelişme, SSS gelişimi, immün ve vasküler fonksiyonlar, eikozanoid yapımı, zar akışkanlığı, lipit homeostazının kontrolünde önemli rol oynarlar. Yeterli EFA seviyeleri yeterli diyetle alıma ve emilime bağlıdır. Çünkü memelilerde *de novo* sentezi yoktur. İnsanlar esansiyel yağ asitleri olan linoleik asit (LA) ve alfa-linolenik asitten (ALA) bir dizi desatürasyon (bir çift bağın eklenmesi) ve uzama (iki karbon atomunun eklenmesi) reaksiyonu ile daha uzun ω-6 ve ω-3 yağ asitleri sentezleyebilirler (143).

20 karbonlu araşidonik asit (AA) ve eikozapentaenoik asit (EPA) vücuttaki bazı eikozanoidlerin öncülleridirler. AA yüksek oranda aktif olan eikozanoidlerin başlıca prekürsörü iken, EPA daha az aktif eikozanoidlerin öncülüdür. AA ve EPA hücre zarı fosfolipit tabakasında yer alırlar. AA 2 serili prostoglandinler, tromboksanlar ve 4 serili lökotrienlerin ön maddesidir. AA'ten yapılan 2 ve 4 serili eikozanoidler enflamasyonu tetiklerler, vasokonstrüktör olarak rol oynarlar ve trombosit agregasyonuna yol açarlar. EPA ise 3 serili prostoglandinler ve tromboksanlar ile 5 serili lökotrienlerin ön maddesidir. Bunlar 2 serili ve 4 serili prostoglandinlere göre daha az potenttirler ve vazodilatatör ve antiagregan etki gösterirler (144).

Fosfolipaz A_2 zardaki fosfolipit tabakadan yağ asidi ayrılmasına yol açan fizyolojik ajanlarla aktifleşir. Bundan sonra yağ asitleri siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LOX) üzerinden eikozanoidlere dönüşürler. N-6 ve n-3 yağ asitleri COX ve LOX yolakları için yarışırlar. Bu nedenle fosfolipit havuzlarında yeterli miktarda EPA bulunması araşidonik asitten yapılan enflamatuvar eikozanoidlerin oluşumunu azaltır, bu açıdan antienflamatuvar etkili olduğu söylenebilir (64)(Şekil 12).



Şekil 12. Hücre zarındaki fosfolipit havuzunun eikozanoidlere dönüşümü (64).

Dokozahekzaenoik asit (DHA) 22 karbonlu yağ asitidir, bu nedenle direkt olarak eikozanoidlere dönüşemez, ancak geriye doğru tekrar EPA'ya dönüştürülebilir. DHA hücre zarlarındaki başlıca yağ asidi olup, hemen hemen tüm dokularda bulunur. Özellikle nöral ve retinal dokuda bulunur. Nöral ve vizüel gelişim için de gereklidir. İnsan beyninin % 60'ı çoklu doymamış yağ asitlerinden özellikle de DHA'dan oluşur (145).

Tüm bu bilgiler ışığında klinikte ortaya çıkacak etkiler özetlenecek olursa; ALA, EPA ve DHA varlığığında LA'ten AA üretimi baskılanmaktadır. Bu baskılanma sonucu AA'ten oluşacak eikozanoidler de baskılanır. Böylece COX ve LOX enzimlerinin AA'e üzerinden oluşturacakları proenflamatuvar ve proliferatif etki gösteren 2 serili prostoglandinlerin oluşumu ve vazokonstrüktör ve agregan etkili tromboksan A_2 baskılanmış olur. COX, EPA'dan 3 serili prostoglandinler oluşturur. Bunların enflamasyon ve proliferasyon yapıcı etkileri çok zayıftır. EPA'dan oluşacak tromboksan A3 'ün vazokonstrüktör ve agregan etkisi bulunmamaktadır (146).

COX enziminin 2 formu vardır. COX-1 yapısaldır ve vücuttaki tüm hücrelerde bulunur. COX-2 ise enflamasyon durumlarında artmaktadır. Omega -3 yağ asitleri COX-2'yi baskılayarak COX-2'nin AA'e etki ederek oluşturacağı proenflamatuvar etkileri inhibe etmektedirler. Yapılan araştırmalarda balık yağının antienflamatuvar, antitrombotik, antiaritmik ve antiaterojenik etki gösterdiği ortaya konmuştur. Omega-3 yağ asitleri lökotrienler, prostoglandinler, interlökinler ve TNF-α seviyelerini düşürerek antienflamatuvar etki göstermektedir. Tromboksan

A2 seviyelerini düşürerek antitrombotik etki ortaya koymaktadır. Omega-3 yağ asitleri kalp dokusunda zar stabilizasyonuna yol açarak antiaritmik ve karaciğerde düşük dansiteli lipoproteinlerin sentezini inhibe ederek trigliserit seviyelerini düşürerek antitrombotik etki göstermektedir (147-149).

LA ve ALA, AA ve EPA gibi daha uzun çoklu doymamış yağ asitleri sentezi için aynı uzatma ve desatürasyon enzimleri için yarışırlar. Desatürasyon enzimlerinin aşağıda belirtildiği gibi farklı yağ asidi serileri için tercihleri söz konusudur:

ω-3 > ω-6 > ω-9

Sonuç olarak ω-9 yağ asidi eikozatrienoik asit (ETA)(20:3n-9); yalnızca diyette ω-3 ve ω-6 yağ asitlerinin çok düsük olması halinde artar (150).

2.4.2.Esansiyel yağ asitleri eksikliği (essential fatty acid deficiency-EFAD)

Primer anormalite plazma LA ve DHA seviyelerinin azalmasıdır. Bu azalma eikozatrienoik asit (20:3 ω-9), oleik asit (20:3 ω9), palmitoleik asit (18:1 ω9) gibi esansiyel olmayan ω9 serisinden polienoik asitlerin artışı ile birliktedir (64, 78, 141).

Plazma eikozatrienoik asit / araşidonik asit (trien/tetraen) oranı 0.2'den büyük olmasının genel olarak esansiyel yağ asit eksikliğinin göstergesi olduğu düşünülmektedir (150, 151). Eğer ω-6, ω-3 e göre daha yüksek olursa; otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, enflamasyon gibi birçok hastalığın patogenezini indükler. ω-3 seviyeleri yükseltilebilirse bu patolojik durum baskılanır (152).

2.4.3. EFAD ile KF ilişkisi

EFAD insidansı KF hastalarında %85 olarak rapor edilmiştir. KF hastalarında semptomların ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde temel rol oynar (153-155).

Kistik fibroz'da AA kaynaklı prostoglandinler, tromboksan, lökotrienler ve hidroksitetraenoik asit türevleri; kan, tükrük, solunum sıvısı, balgamda ve bronkoalveolar lavaj (BAL) da artmıştır. Ve bu artışlar direkt KF semptomlarıyla (mukus sekresyon artışı, nötrofil aktivasyonu, enflamasyon, bronkonstrüksiyon, vazokonstrüksiyon) ile ilişkilidir. AA, enflamatuvar yolda bir agonisttir ve mukus sekresyonunu uyarır. KF hastalarının BAL'da, fosfolipit fraksiyonunda, plazmalarında AA artar. Uzun süreler bu enflamasyonda artış ve AA yükselişinin enfeksiyonlara sekonder geliştiği düşünülmüştür (156). Heckeren (157) 1997'de yaptığı bir çalışmada CFTR -/- ile Wild-type fareleri karşılaştırmış ve AA ile enflamasyon artışının enfeksiyona sekonder olmadığını kanıtlamıştır. PMNL'lerde AA'in ekzojen ve endojen turnoveri artmıştır (artmış fosfolipaz 2-PLA_2 aktivitesine bağlı olarak) (158). Yapılan birçok çalışma AA artışının defektif PLA_2 regülasyonundan kaynaklandığını göstermiştir (159-161).

ΔF 508 CFTR mutasyonu taşıyan fareler incelendiğinde epitelyal hücrelerde; PLA_2'nin Ca++ bağımlı AA salınımını anormal arttırdığı bulunmuştur. PLA_2 aktivitesi, kontrol grubunda dexametazon ile baskılanırken, KF'de inhibisyonun olmadığını görülmüştür (162).

Kistik fibroz genotipleri ile EFAD arasında korelasyon vardır. Özellikle, klinik bulguların ve patolojik manifestasyonların daha ağır olduğu sınıf 1, 2, 3 mutasyonlarda DHA ve LA konsantrasyonları çok düşük bulunmuştur (163).

CFTR proteininin yağ asidi metabolizmasını nasıl düzenlediği henüz tam bilinmemektedir. Düşük DHA seviyelerinin KF'deki aşırı enflamatuvar cevap için önemli olabileceği düşünülmektedir (140). Kistik fibroz' da özellikle DHA, ALA ve LA azalırken; AA, oleik asit (OA), EPA, Dokozapentaenoik asit (DPA) ve Mead asit (MA) artmaktadır. EFAD'ın en iyi belirteçleri olarak kabul edilen Gamma-linolenik asit (GLA), Dihomo-gamma-linolenic asit (eicosatrienoic asit –DGLA), DPA ve MA/AA oranı KF'de artmıştır (164).

YA anormallikleriyle ilişkili olası diğer mekanızmalar:

1. Enerji amaçlı yağ asidi oksidasyonu (149)
2. Hücre zarında yüksek enerjili lipit turnoverı (139)
3. Enflamatuvar durumu arttıran eikozonoid yapımında artış(142, 165)
4. Desatüraz enziminde disfonksiyon (154)
5. Yağ asidi metabolizmasında bozulma

2.4.4. Nütrisyonel durumun kistik fibroz ile ilişkisi

İlk yapılan araştırmalarda KF hastalarının kötü prognozu ve düşük nütrisyonel durum arasında korelasyon bulunmuştur. Kraemer ve arkadaşları (166) 1978'de 'pulmoner hastalıkların şiddeti ve nütrisyon bozuklukları arasında korelasyon vardır' demişlerdir. Corey ve arkadaşları da (167) 'steatoresi olmayan çocuklarda pulmoner hastalıkların progresyonu daha yavaştır' demiştir. Kronik düşük nütrisyon ile KF'lu çocuklarda görülen boy-kilo geriliği arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Steinkamp ve arkadaşları (168) 2000'de KF'li çocuklarda EFAD ve boy-kilo ilişkisini araştırmışlar, LA den zengin enerji replasmanının boy-kiloyu arttırdığını göstermişlerdir.

Ancak 2001 de Strandvik ve arkadaşları (2) düşük EFA değerlerinin (LA ve DHA) her zaman antropometrik veriler ve akciğer fonksiyonları ile korele olmadığını bulmuşlardır. Bu durumu, farklı genotiplerde farklı durumların ortaya çıkmasıyla açıklamışlardır.

EFAD sadece intestinal yağ malabzorbsiyonunu veya intestinal anomalileri takiben ortaya çıkmaz. Yaşamın ilk haftalarında dahi tanımlanmıştır (141) İyi beslenmiş genç KF hastalarında EFAD görülebilirken düşük yağlı diyetle beslenenlerde veya malabzorbsiyonda EFAD görülmeyebilir (154).

2.4.5. Omega 3 yağ asitlerinin diyete eklenmesinin KF'ye etkileri

Omega-3 yağ asitleri diyete eklenerek hücrelerdeki yağ asitleri kompozisyonundaki değişiklikler araştırılmıştır. Fosfolipit ve kolesterol esterlerinde, plazmada ve eritrosit zarlarında, nötrofil fosfolipitlerinde, duodenum mukozası veya rektal biyopsi örneklerinde EPA ve/veya DHA yükselmiş bulunmuştur.

Omega 3 yağ asitleri ile tedavi, AA' ten 5-lipooksijenaz yoluyla üretilen türevlerin seviyesini azaltır. EPA ve DHA suplementasyonu, IgG ve α-antitripsin gibi enflamatuvar ajanların, LTB4'ün serum konsantrasyonlarını ve LTB4/LTB5 oranlarını azaltır. Yapılan 6 çalışma Omega 3 yağ asidi suplementasyonunun, akciğer ve karaciğer fonksiyonlarında bir iyileşme yapmadığını göstermiştir. Sadece 2 çalışma Akciğer fonksiyonlarına etkisi olduğunu, FEV1, FEVc ve Schwahman skorlarında iyileşme olduğunu ileri sürmüştür.

3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Araştırmamızda daha önce sonlandırılan "Kistik Fibroz'lu Olgularda Hastalık Şiddeti Parametreleri ile İlişkilendirilen Biyokimyasal Belirteçler ve Oksidan Etkiler" başlıklı çalışma sırasında toplanan serum örnekleri kullanılmıştır. Çalışma Araştırma Etik Kurulu tarafından (MAR-YÇ-2008-0193) no. ile onaylanmıştır. Araştırmamızdaki hasta grupları Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs hastalıkları Bilim Dalı polikliniği'nde 06.2005-01.08.2007 tarihleri arasında izlenen çocuklar arasından toplanmıştır. Kontrol grubu ise Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniklerine başvuran sağlıklı çocuklar arasından seçilmiştir.

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda KF ve KF dışı bronşiektazi tanısı almış ve izlem altında olan çocuklar, ebeveynlerine çalışma bilgi formu okutularak onamlarının alınmasından sonra çalışmaya alınmışlardır.

Çalışmaya dahil edilen çocukların 8 saatlik açlıktan sonra kan örnekleri alınmış, serum eldesi için jelli tüpler 3500xg de 10 dk santrifüj edilmiş ve serum örnekleri -80°C de saklanmıştır.

3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri

KF hasta grubu (n=27)

Ter testi veya genetik tanı ile KF tanısı almış

Solunum fonksiyon testini yapabilecek yaşta (>5 y)

Henüz adölesansa girmemiş çocuklar

KF dışı bronşiektazi hasta grubu (n=11)

KF hasta grubuyla yaş ve cinsiyet uyumlu

Sistemik hastalığı bulunmayıp salt bronşiektazi ile takip edilen

Henüz adölensansa girmemiş çocuklar

Kontrol grubu (n=18)

Hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet uyumlu

Sistemik hastalığı bulunmayan

Henüz adölensansa girmemiş çocuklar

3.1.2. Çalışmadan çıkarılma kriterleri

Adölesansa girmiş olmak

Son 6 ayda sistemik steroid kullanmış olmak

Son 2 ayda inhale steroid kullanmış olmak

İnsüline bağımlı diyabeti olmak

Aktif enfeksiyon süreci içinde olmak

Solunum fonksiyon testini yapamamak

Kontrol grubu için;

sistemik hastalığı bulunmak

3.2. Kullanılan Yöntemler

3.2.1. İmmünometrik yöntem kullanılarak çalışılan parametreler:

IL-6 için serumlar katı fazlı, enzim işaretli, dizili kemilüminesans immünometrik yöntemle (Immulite 2000, DPC, ABD) çalışıldı. Analizde kullanılan antikorlar özgül olup herhangi bir çapraz reaksiyon gözlenmedi. Analiz için 100 μL örnek hacmi kullanıldı. Yapılan standart eğriye göre tespit edilebilir en düşük IL-6 konsantrasyonu 2 pg/mL olarak saptandı.

hsCRP düzeyleri serum örneklerinden turbidometrik yöntem kullanılarak (COBAS INTEGRA 400/700/800, Roche Diagnostics, Almanya) çalışıldı.

3.3.2. Yüksek performanslı sıvı kromotografisi (HPLC) ile malondialdehit (MDA) ölçümü,

Lipit peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) tayini serum örneklerinden 'ClinRep® complete kit for malondialdehyde' kiti kullanılarak HPLC yöntemi ile yapılmıştır.

Olgu ve kontrol serum örnekleri için 100 µL serum örneği 700 µL reaktif A ve 200 µL reaktif B ile türevlendirilerek vorteksle karıştırılmıştır. Karışım 100 °C de 60 dk ısıtıldıktan sonra hemen soğutulup, matriks bileşenlerinin nötralizasyonunu sağlamak üzere 200 µL reaktif C eklendikten sonra tekrar vorteksle karıştırılmıştır. 10000xg'de 5 dk santrifüj edildikten sonra elde edilen üst fazdan 20 µL alınıp HPLC'ye enjeksiyonları yapılmıştır.

HPLC cihazı (Thermo Finnigan, Spectra systems, ABD) ve Phenomenex Luna C18 (150 x 4 mm, partikül çapı 5 mm) kolonu kullanılmıştır. Mobil faz içeriğinde metanol bulunan solüsyonla sağlanmıştır. Floresans dedektör emisyonu 553 nm olup, akış hızı 0.8 mL/dakika olarak ayarlanmıştır. HPLC'de MDA'nın retansiyon zamanı 2.8 dakika olup iyi ayrışım göstermiştir.

3.3.4. Gaz kromatografisi (GC) yöntemi kullanılarak yapılan ölçümler:

Açlık serum örneklerinde yağ asitleri derivatize edilerek (Zivak Technologies) helyum gaz akışı altında gaz kromatografisi ile ayrıştırıldı, alev iyonizasyon dedektörü (Focus GC, Thermo Electron Corporation, A.B.D.) ile belirlendi ve (medyan; minimum-maksimum) nmoL/L olarak ifade edildi.

Yağ asitleri sırasıyla kloroform, izooktan ve etanol içeren ZIVAK FA (A.B.D.) yağ asidi analiz kitleri kullanılarak ekstrakte edildikten sonra 2200xg'de 3 dakika santrifüj edilerek elde edilen üst fazdan 2 µL alınıp Phenomenex (A.B.D.) marka 10m-0.25 mm'lik ZB KGO 7165 model kolona enjekte edildi. Cihaz AI 3000 otosampler donanımlıdır. Başlangıç ısısı 110^{o}C olup C10:0 ile C24:0 aralığındaki yağ asitlerini ayrıştırmak üzere 19 dakika içerisinde 270 ^{o}C'ye yükseltildi. Taşıyıcı gaz olarak 1mL/dk sabit akışı sağlanmış helyum gazı kullanıldı.

Piklerin tanımlanması ve değerlendirilmesinde Chromquest yazılım programından faydalanıldı.

3.3. Yapılan diğer ölçümler

Kistik fibroz hasta grubunda

- Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
- PA akciğer grafisi
- Solunum fonksiyon testi yapıldı.

Hastalığın klinik şiddetini belirlemek için Shwachman-Kulczycki Skoru, çekilen PA akciğer grafilerinin değerlendirilmesi için Brasfield Skoru, Yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografi sonuçlarını değerlendirmek için de CT skorlama sistemi kullanıldı.

Bronşiektazi grubunda

- Solunum fonksiyon testi yapıldı.

3.4. Kullanılan hesaplamalar

Shwachman-Kulczycki Skoru: hastalığın klinik şiddetini belirlemede kullanılan bir skorlama sistemidir. Her biri 25 puandan oluşan 4 ana parametrenin (genel aktivite, fizik muayene, beslenme, X-ray bulguları) skorlarının toplanması ile hesaplanır.
86-100➔mükemmel
71-85➔iyi
56-70➔hafif
41-55➔orta
<40➔ciddi

Tablo 6. Shwachman-Kulczycki Skoru puanlama kriterleri

PUAN	**GENEL AKTİVİTE**	**FİZİK MUAYENE**	**BESLENME**	**X-RAY BULGULARI**
25	Normal aktivite. Ör: top oynayabilen, okula düzenli olarak gidebilen .	Öksürük yok, akciğerler temiz, normal kalp ve solunum hızı(KH,SH), iyi postür	Kilo ve boy 25 persentil üzerinde, normal dışkı, iyi kas kütlesi ve tonusu.	Normal, temiz akciğer sahaları.
20	Dayanıklık azalmış, günün sonunda yorulma, okula devam iyi.	Nadir öksürük, normal KH, minimal artmış SH, temiz akciğerler, çomak parmak yok	Kilo, boy 15-25 persentil arasında, dışkı hafif anormal, Wt and Ht 15-20th centile, stool slightly abnormal, uygun kas kütlesi ve tonusu	Bronkovasküler işaretlerde minimal belirginleşme, erken hiperenflasyon
15	Dinlenme ihtiyacı olan, fiziksel aktivite sonrası kolaylıkla yorulma, okula devam orta.	Arasıra öksürük/hırıltılı solunum, artmış SH, hafif '*hyperinflation'*	Boy, kilo 3-15 persentil arasında, dışkı miktarı genellikle fazla ve içeriği anormal, minimal abdominal distansiyon, azalmış kas kütlesi ve tonusu	Hafif hiperenflasyon, yama tarzında atelektaziler, armış bronkovasküler işaretler.
10	Evde eğitim zorunluluğu, kısa bir yürüyüş sonrası bile dispne, sık dinlenme ihtiyacı	Sık sık öksürük, genellikle prodüktif, çomak parmak, göğüs kafesi retraksiyonu, orta '*hyperinflation*', hırıltılı solunum	Boy, kilo <3 persentil, Wt and Ht below 3rd centile, çok miktarda pis, yağlı dışkı, hafif-orta abdominal distansiyon, kas kütlesinde azalma ve gevşeme.	Orta hiperenflasyon, yaygın atelektazi, ve enfeksiyon alanları, minimal bronşiektazi
5	Ortopneik, hareketi kısıtlı (sandalye veya yatağa bağımlı).	Takipne, taşikardi, şidetli öksürük atakları, siyanoz, kalp yetmezliği bulguları ve parmaklarda ciddi çomaklaşma.	Belirgin malnütrisyon ve beraberinde şişkin abdomen, rektal prolapsus, aşırı miktarda, kötü kokulu yağlı dışkı	Ciddi hiperenflasyon, lobar atelektazi, ve bronşiektazi, nodüller, kistler, pnömotoraks, kardiyak büyüme

Brasfield Skoru: KF hastalarının çekilen PA akciğer grafilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen bir skor. 25 puan üzerinden hesaplanır. Klinik şiddetin gösterilmesinde kullanılan diğer bir skorlama sitemidir.

Tablo 7. Brasfield Skoru puanlama kriterleri

'*Air trapping*'	Ör: . bastırılmış diyafram, kifoz,	0 = yok 1 2 3 4 5 = ciddi
Lineer işaretlenmeler	Daireler şeklinde sonlanan paralel çizgiler	0 = yok 1 2 3 4 = ciddi
Nodüler kistik lezyonlar	0.5 cm veya daha büyük	0 = yok 1 2 3 4 = ciddi
Büyük lezyonlar	Segmental/lobar atelektazi veya konsalidasyon.	0 = yok 3 = segmental 4 = çoklu
Genel ciddiyet	Tüm ciddiyetin izlenimi	0 = normal 1 2 3 4 5 = ciddi ve kompikasyonlarla birliktelik ör:pnömotoraks, kor pulmonale

CT skorlama sistemi: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografi sonuçlarına göre yapılan bir skorlama sistemidir.

0 →mükemmel

1-3 →iyi-ciddi

Tablo 8. CT skoru puanlama kriterleri

	Skorlar			
Kategori	0	1	2	3
Bronşiektazi ciddiyeti	Yok	Hafif (luminal çap komşu damar çapından hafif büyük)	Orta (lumen çapı damar çapının 2 vaya 3 katı)	Ciddi (lumen çapı > 3 kat damar çapı)
Peribronşiyal duvar kalınlığının ciddiyeti	Yok	Hafif(duvar kalınlığı komşu damar çağına eşit)	Orta (2 katı)	Ciddi (2 katından fazla)
Bronşiektazi kapsamı *	Yok	1–5	6–9	> 9
Mukus tıkaç kapsamı*	Yok	1–5	6–9	> 9
Keseleşme ve abseleşme kapsamı*	Yok	1–5	6–9	> 9
Etkilenen bronşiyal bölümlerin generasyonu (bronşiektazi veya tıkaç)	Yok	4. generasyona kadar	5. generasyona kadar	6. generasyona kadar ve daha distali
Bül şiddeti*	Yok	Unilateral (<4)	Bilateral (<4)	> 4
Anfizem ciddiyeti*	Yok	1–5	> 5	Uygulanabilir değil
Mozaik perfüzyon ciddiyeti*	Yok	1–5	> 5	Uygulanabilir değil
Kollaps veya konsalidasyonun ciddiyeti	Yok	Subsegmental	Segmental veya lobar	Uygulanabilir değil

*bronkopulmoner segment sayı cinsinden

3.5. İstatistiksel analizler:

Tüm istatistiksel analizler SPSS in Windows için düzenlenen 11.0 versiyonu ile yapılmıştır. Hasta (n=27), bronşiektazi (11) ve sağlıklı kontrol grubu (n=17) için

normal dağılıma uygun olan değişkenlerin tanımlanmasında mean (ortalama)±SS (standart sapma), karşılaştırmalarında Student's t-testi, korelasyonlarında da Pearson korelasyon (r) analizi kullanıldı. Normal dağılımı olmayan değişkenlerin tanımlanmasında medyan ve, çeyreklikler arası mesafe (interquartile range), karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi, korelasyon analizlerinde de Spearman (rho) korelasyonu kullanıldı. çoklu lineer regresyon analizinde bağımsız değişkenlerin [FEV1, FVC, MDA, IL-6, CRP], bağımlı değişkenler [IL-6, MDA, CRP, DHA, EPA, AA, Linoleik asit, Oleik asit, 22:6/16:0(DHA/SFA)] üzerine etkileri incelendi. Tüm istatistiksel sonuçların değerlendirilmesinde $p<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza ter testi veya genetik tanı ile KF tanısı almış olan 5 yaşından büyük ve henüz adölesana girmemiş bireyler hasta grubuna dahil edildi (n=27). Çalışmamızın bronşiektazi grubu KF ve bunun dışında herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan 5 yaşından büyük, preadölesan bireylerden oluşturuldu (n=11). Çalışmamızın sağlıklı kontrol grubu ise hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet uyumlu**,** KF ve bronşiektazi ile herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan**,** henüz adölensansa girmemiş çocuklardan seçildi (n=17).

Çalışmamızın hasta ve bronşiektazi gruplarında sırasıyla akciğer tutulumlarının belirlenmesi için fizik muayeneleri yapılıp, sonrasında tüm olgulara solunum fonksiyon testi uygulandı ve FEV1% ve FVC% ölçümleri alındı. KF hasta grubu için ek olarak Shwachman skoru, Brasfield skoru ve CT skoru hesaplandı. Akciğer hastalığı şiddeti yönünden her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Tablo 9'da hasta ve kontrol gruplarının göğüs hastalıkları yönünden tanımlayıcı parametreleri gösterilmektedir.

Tablo 9. Kistik fibrozis, bronşiektazi ve sağlıklı kontrol gruplarının tanımlayıcı parametreleri (Sonuçlar ortalama ± SS olarak verilmiştir).

	Sağlıklı kontrol (SK) (n=18)	Bronşiektazi (B) (n=11)	Kistik fibrozis (KF) (n=27)	p
Yaş	7,12±1,50	10,23±2,48	10,46±3,04	p*=0,007 p**<0,001 p***=0,964
FEV1 (% predicted)	-	89,96±1,69	89,71±1,81	p***=0,936
FVC (% predicted)	-	80,85±1,724	72,30±4,72	p***=0,209
Shwachman skoru	-	-	79,6±15,2	
Brasfield skoru	-	-	12,6±7,7	
CT skoru	-	-	10,5±6,12	

p*=SK ile B, p**= SK ile KF, p***=B ile KF karşılaştırıldığında

FEV1 ve FVC karşılaştırılmasında, bir non-parametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Her iki parametre için iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Çalışmamızda KF, bronşiektazi ve sağlıklı kontroller arasında sırasıyla enflamatuvar durum için hsCRP ve enflamasyonla salınımı beklenen sitokinlerden IL-6 düzeyleri ölçüldü. Oksidatif stres durumunu belirlemek için reaktif oksijen türlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşturduğu hasarın aldehit ürünü olan MDA düzeyleri belirlendi. Ayrıca yağ asitleri profilleri de incelendi. Sonuçlar tablo 10'da gösterilmektedir.

. Enflamatuvar durumu gösteren hsCRP değerleri, B grubunda SK grubuna kıyasla istatiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (p=0.363), KF grubunda SK grubuna kıyasla istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p= 0.039). Yine B grubunda ölçülen IL-6 düzeyleri SK grubu ölçümleriyle karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (p=0.395) KF grubunda SK grubuna kıyasla istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p= 0.017). KF grubunun hsCRP ve IL-6 değerleri B grubuna kıyasla daha yüksek bulunmasına rağmen istatiksel olarak anlam ifade etmemektedir (sırası ile p=0.099, p=0.055).

Oksidatif stres durumunu gösteren MDA düzeyleri ölçüldüğünde her 3 grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (p*<0.0001, p**<0.0001, p***=0.047).

Tablo 10'da oksidatif ve ve enflamatuvar durumu gösteren MDA, hsCRP ve IL-6 düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 10. Kistik fibrozis, bronşiektazi ve sağlıklı kontrol gruplarında ölçülen enflamatuvar ve oksidatif parametreler [Sonuçlar medyan (IR) olarak verilmiştir

.

	Sağlıklı kontrol (SK) (n=17)	Bronşiektazi (B) (n=7)	Kistik fibrozis (KF) (n=22)	p değerleri
hsCRP (mg/L)	0,95 (0.89-3.89)	2,3 (0.29-5.64)	2,7 (0.23-14.45)	p*=0.363 p**=0.039 p***=0.099
IL-6 (pg/mL)	2,0 (1.96-2.35)	2,0 (1.68-2.97)	2,13 (2.23-9.06)	p*=0.395 p**=0.017 p***=0.055
MDA (ng/mL)	160 (142-170)	421 (312-660)	581 (509-892)	p*<0.0001 p**<0.0001 p***=0.047

p*=SK ile B, p**= SK ile KF, p***=B ile KF karşılaştırıldığında

Kistik fibroz'lu, salt bronşektazili ve sağlıklı çocuklarda plazma yağ asidi profillerini incelediğimizde, proenflamatuvar etki gösteren AA düzeylerini KF'de, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk (p= 0.040). KF'lilerde bronşiektazili çocuklara kıyasla daha yüksek AA değerleri bulmamıza rağmen istatiksel açıdan anlam taşımıyordu (p=0.084).

Antienflamatuvar etki gösteren DHA değerlerine baktığımızda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hem KF, hem de bronşiektazi gruplarında azaldığını gördük. KF grubunda bronşiektazi grubuna göre daha düşük DHA seviyeleri bulmamıza rağmen her üç grup arasındaki farklar istatiksel olarak anlam ifade etmiyordu. Ancak FEV<%75 olan KF'li olguların DHA düzeylerini bronşiektazi grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı olarak düşük bulduk (p***=0.03).

KF ve BE gruplarının 22:6/16:0 oranı, sağlıklı kontrol grubundan farklı değildi. Ancak, FEV>%75 olan KF olgularının 22:6/16:0 oranları bronşiektazi grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.05). Oleik asit düzeyleri KF'de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken (p=0.041), bronşiektazi grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında ve KF ve

bronşiektazi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p*=0.273, p***=0.153). EPA değerlerine baktığımızda da hem KF'de, hem de bronşiektazi grubunda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken (sırası ile, p=0.019, p=0.038), KF ve bronşiektazi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p***=0.31). Bu sonuçlar tablo 11.de verilmiştir.

Tablo 11. Kistik fibrozis, bronşiektazi ve sağlıklı kontrol gruplarında ölçülen ω-3 yağ asitleri (DHA, EPA), Linoleik asit, Oleik asit, AA düzeyleri ve 22:6/16:0 (DHA/SFA) oranları [Sonuçlar medyan (IR) olarak verilmiştir.]

Parametreler	Sağlıklı kontroller (SK) (n=17)	Bronşiektazi(B) (n=11)	Kistik fibroz (n=27)	p değerleri
Oleik asit (OA) (18:1) (nmol/mL)	116.29 (84.636-191.15) n=14	124.03 (105.06-179.96) n=10	170.05 (145.66-228.56) n=22	P*=0.273 P**=0.041 P***0.153
AA (20:4) (nmol/mL)	8.37 (7.034-11.202) n=15	9.52 (7.489-10.994) n=10	11.99 (10.295-15.921) n=24	P*=0.199 P**=0.040 P***=0.084
DHA (22:6, ω-3) (nmol/mL) (KF→FEV<%75)		3,02 (1.78-14,37)	1,91 (1.08-3,83)	P***= 0,03
DHA/SFA (22:6/16:0) (KF→FEV>%75)		0,03 (0,011-0,075)	0,02 (0,006-0,086)	P***=0.05
EPA (20:5, ω-3) (nmol/mL)	0.00 (-1.303-4.969) n=5 Mean=1.83	4.35 (3.018-5.695) n=10 Mean=4.36	4.68 (2.044-12.734) n=18 Mean=7.39	P*=0.038 P**=0.019 P***=0,310

p*=SK ile B, p**= SK ile KF, p***=B ile KF karşılaştırıldığında

Çoklu lineer regresyon analizinde bağımsız değişkenlerin [FEV1, FVC, MDA, IL-6, CRP], bağımlı değişkenler [IL-6, MDA, CRP, DHA, EPA, AA,

Linoleik asit, Oleik asit, 22:6/16:0(DHA/SFA)] üzerine etkileri incelendi ve istatiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kistik Fibroz, epitel hücrelerinde klorür kanallarının şeklini veren ve bu kanallardan klorür iyonlarının akışını regüle eden bir membran glikoproteini olan CFTR proteinini kodlayan gendeki mutasyon sonucunda ortaya çıkan, otozomal resesif bir hastalıktır (2). Solunum ve sindirim kanallarını kaplayan hücreler dahil birçok epitel hücre çeşidinde anormal derecede yoğun ve yapışkan bir mukus üretilir. Solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve üreme sistemi tutulması sonucu ekzokrin pankreas yetmezliği (malabsorbsiyon, malnütrisyon), erkek kısırlığı, kronik akciğer hastalıkları gibi klinik bulgular ortaya çıkar (7- 9).

Enfeksiyon, enflamasyon ve KF'deki moleküler defekt arasındaki bağlantı günümüzde hala tam olarak anlaşılamamıştır. Toplanan veriler ışığında transmembran kondüktans regülatör proteini (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) disfonksiyonu ile havayolu enfeksiyon ve enflamasyonun oluşması arasında direkt bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Akciğerdeki salgı anormallikleri buraya patojen mikroorganizmaların yerleşmesine kolaylık sağlar. Bunun sonucu olarak özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ile kolonize olan KF'li akciğerlerde kronik enflamatuvar yanıt başlar. KF'de enflamatuvar yanıt ve enfeksiyon bir kısır döngü oluşturarak akciğer hastalığının ilerlemesine neden olur. Akciğerlerdeki ilk bulgu, solunum yollarındaki kronik enflamasyondur. Zamanla gelişen ve özellikle üst lobları tutan, yaygın bronşiektazi hastalığın klasik akciğer bulgusudur. Akciğerdeki zedelenmenin artması ile fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği görülür. Kronik solunum hastalıkları (tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, enflamasyon, bronşiektazi ve en sonunda akciğer fibrozu) KF'de görülen mortalite ve morbiditenin çoğundan sorumludur (107).

KF hücre kültürleri normal hücre serilerine göre *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte edildiğinde daha yüksek miktarlarda proenflamatuvar sitokin (TNF-α, IL-6, IL-8) ürettiği gözlemlenmiştir. Bu artmış enflamatuvar cevap, sitokin üretiminin downregüle edilmesinde bir sorun olduğunu düşündürtmektedir (95). Sağlıklı kontrollere göre bu parametreler KF hastalarda artmış olarak bulunmaktadır ve bu artış akut alevlenme dönemlerinde daha da belirgin hale gelmektedir (105).

Çalışmamızda enflamatuvar durumu gösteren hsCRP değerleri, KF grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.Yine KF grubunda ölçülen IL-6 düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ölçümleriyle karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Akciğer tutulumu ve kapasitesi açısından benzer olan KF ve bronşektazi grupları arasında sitokin düzeyi ve hsCRP açısından anlamlı bir fark bulunamamasına rağmen KF grubunda her ikisi de daha yüksek olma eğilimi göstermektedir. KF ve bronşiektazi grubu arasında anlamlı bir fark bulamamamızın olası sebepleri arasında KF grubunun düzenli olarak pankreas enzim desteği alması ve beslenme yetersizliğinin bulunmaması, akciğer tutulumlarının hafif- iyi kategorisinde olması, son 6 aydır inhale veya sistemik streoid kullanmamaları sayılabilir.

Kistik fibroz hastaları kronik akciğer enflamasyonunun sonucu olarak düzenli olarak artmış bir oksidatif strese maruz kalmaktadırlar. Pankreas yetmezliğine sekonder olarak yağda çözünen antioksidanların yeterli miktarda emilememesi hastada varolan oksidan-anti oksidan dengesini oksidan lehine bozmaktadır. Reaktif oksijen türleri nükleik asitler (DNA ve RNA), proteinler, nörotransmitterler ve hücre membranının başlıca bileşeni olan yağ asitleri üzerine etki ederek lipit peroksidasyonuna, protein metabolizmasında agregasyona, parçalanma ile kırılmaya ve DNA yapısında mutasyona neden olarak hücre ölümüne yol açabilirler (132). Serbest radikaller en çok membran fosfolipitlerinin PUFA bileşenlerini peroksidasyona uğratmaktadır ve oluşan lipit hidroperoksitlerin yıkım ürünü olan MDA bu peroksidasyonun gözlemlenmesinde kullanılmaktadır (128, 132). Biz plazma MDA düzeylerini ölçtüğümüzde KF, bronşiektazi ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulduk. Hastalarda var olan bu sistemik oksidatif stres durumundan kaynaklanan oksidan/antioksidan dengesinin takibinde serum MDA düzeylerinin kullanılabileceğini öngörüyoruz. Bu öngörümüz daha geniş hasta gruplarında akut alevlenme durumlarını da kapsayacak şekilde beslenme desteğinin takibi ile ileri düzeyde değerlendirilmelidir.

Kistik fibroz hastalarında esansiyelyağ asitleri eksikliğinin bulunduğu uzun süredir bilinmektedir. İlk başlarda bu eksiklik malnütrisyona, diyetteki eksikliğe ve pankreas yetmezliğine bağlanmıştır. (138). KF hastalarında insidansı %85 olarak rapor edilen esanyel yağ asitleri eksikliği, semptomların ortaya çıkmasında ve

ilerlemesinde temel rol oynar (153-155). Yakın zamanlı çalışmalarda hastalığın şiddeti ile yağ asidi eksikliğinin şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Esansiyel yağ asitleri eksikliği (Essantial fatty acids-EFAD) eikosanoid sentezinde potent enflamatuvar etkisi olan bileşiklerin üretilmesinde ağırlık yaratarak enflamasyonu arttırmaktadır (142). Omega-3 yağ asitlerinin diyete ilave edilmesi KF'li hastalardaki enflamatuvar durumu hafifletmektedir. (78).

Kistik fibroz'da AA kaynaklı prostoglandinler, tromboksan, lökotrienler ve hidroksitetraenoik asit türevleri; kan, tükrük, solunum sıvısı, balgamda ve bronkoalveolar lavajda artmıştır. Ve bu artışlar direkt KF semptomlarıyla (mukus sekresyon artışı, nötrofil aktivasyonu, enflamasyon, bronkonstrüksiyon, vazokonstrüksiyon) ile ilişkilidir. Kistik fibroz genotipleri ile EFAD arasında korelasyon vardır. Özellikle, klinik bulguların ve patolojik manifestasyonların daha ağır olduğu sınıf 1, 2, 3 mutasyonlarda DHA konsantrasyonları çok düşük bulunmuştur (163). CFTR proteininin yağ asidi metabolizmasını nasıl düzenlediği henüz tam bilinmemektedir. Düşük DHA seviyelerinin KF'deki aşırı enflamatuvar cevap için önemli olabileceği düşünülmektedir (140). Kistik fibroz' da özellikle DHA, ALA ve LA azalırken; oleik asit (OA), eikozapentaenoik asit (EPA), dokozapentaenoik asit (DPA) ve mead asit (MA) artmaktadır. EFAD'ın en iyi belirteci olarak kabul edilen gamma-linolenik asit (GLA), dihomo-gamma-linolenic asit (eicosatrienoic asit –DGLA), DPA ve MA/AA oranı KF'de artmıştır (164). AA seviyeleri ise değişken bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda KF grubunu sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda daha düşük DHA değerleri, azalmış DHA/SFA oranları ve artmış AA, OA, EPA seviyeleri bulduk. Bu bulgular Coste ve ark.nın (164) yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir. Proenflamatuvar etki gösteren AA KF'de artmışken, anti-enflamatuvar etki gösteren DHA azalmış olarak bulunmuştur.

Değişik zamanlarda yapılan çalışmalar plazma ve dokularda azalmış LA konsantrasyonlarını gösterirken (2, 140, 164), LA konsantrasyonlarında anlamlı bir fark bulunmadığını söyleyen çalışmalar da vardır (154, 140, 172). AA değerlerini bazen azalmış (155, 169), bazen değişmemiş (119, 140, 154, 170-172) bulmuşlardır. Birçok çalışmada DHA seviyeleri KF grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunurken (2, 119, 140, 154 ,164, 172), bazı çalışmalarda da

fark bulunamamıştır (169-170). Farklı zamanlarda ve yerlerde yapılan bu çalışmalarda tespit edilen sonuçların birbirinden farklılığı, denek sayısının azlığına, yaş, pankreas yetmezliğinin varlığı, malabzorbsiyon, akciğer fonksiyonlarının durumu gibi etkenlere bağlanmıştır. Plazma, eritrosit membran fosfolipitleri, akciğer, ileum, pankreas, beyin, böbrek, kalp dokusu gibi değişik örneklerden çalışılması da farklı sonuçlar elde edilmesine yol açmış olabilir.

Düşük EFA seviyeleri önceleri pankreas yetmezliği ve yetersiz diyetle açıklanmıştır (46, 149, 154). Roulet ve ark. (141) 1997 de KF hastalarında görülen yağ asitleri değişikliklerinin nutrisyonel durumdan bağımsız olduğunu ve CFTR disfonksiyonuna bağlı olarak ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir.

Kistik fibroz hastalarında pankreas yetmezliğinin mevcudiyetinin yağ asitleri üzerine etkisini inceleyen araştırmalar vardır. 1985 yılında Farrel ve ark. (119) KF hastalarını 3 gruba ayırmışlardır (1→malabzorbsiyonu olmayan grup, 2→ malabzorbsiyonu olan ve vitamin E takviyesi alan grup, 3→ malabzorbsiyonu ve vitamin E eksikliği olan grup). Plazma yağ asitleri ölçümü sonrası 2. ve 3. grupta palmitik asit, palmitoleik asit ve oleik asit düzeylerini yüksek bulurken, linoleik asit düzeylerini düşük bulmuşlardır. Birinci grupta ise bir farklılık gözlemlememişlerdir. AA düzeylerinde ise gruplar arası anlamlı bir fark bulamamışlardır. 2004 yılında Freedman ve ark. (140) pankreatik yetmezliği mevcut olan KF'liler, pankreatik yetmezliği olmayan KF'liler ve sağlıklı kontrol grubu olarak 3 grup oluşturarak, biyopsi ile elde ettikleri nazal mukoza dokusu ve rektal mukoza dokusunda yağ asitleri profillerini incelemişlerdir. Nazal doku örneklerinde, pankreatik yetmezliği olan ve olmayanlarda sağlıklı kontrollere göre LA ve DHA düşük bulunurken, AA artmış bulunmuştur. Pankreatik yetmezliği olan ve olmayan grup arasında da anlamlı fark bulmuşlardır. Rektal doku örneklerinde ise her 3 grup arasında DHA açısından anlamlı fark bulurken AA yönünden bir fark bulamamışlardır. Plazmada DHA seviyelerini düşük bulurken AA, LA ve eikozatrienoik asit seviyelerinde anlamlı fark bulamamışlardır (140).

Çalışmamızda KF grubu düzenli olarak pankreas enzim desteği almakta ve beslenme yetersizliği bulunmamaktaydı. Buna rağmen KF hastalarımızda EFAD bulgularını bulmamız, pankreatik yetmezliğin veya nutrisyonel durumun KF'de görülen EFAD üzerinde etkili olmadığını düşündürtmektedir.

Bazı çalışmalarda esansiyel yağ asitleri (essential fatty acids-EFA) ile FEV1 arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (173-174). Biervliet (163), EFA ile kalori alımı, *Psödomonas aeruginosa* kolonizasyonu, FVC ve FEV1% leri arasında bir bağlantı bulamadığını ve EFA ile pulmoner fonksiyonlar arasında korelasyon olmadığını söylemiştir. Strandvik ve arkadaşları (2) düşük EFA değerlerinin (LA ve DHA) her zaman antropometrik veriler ve akciğer fonksiyonları ile korele olmadığını bulmuşlardır. Bu durumu, farklı genotiplerde farklı durumların ortaya çıkmasıyla açıklamışlardır.

Bizim çalışmamız preadölesan, hafif-iyi akciğer tutulumu olan KF hastalarını kapsamaktadır. Çoklu lineer regresyon analizinde bağımsız değişken olarak FEV1, FVC değerlerinin bağımlı değişkenler olan yağ asitleri ile etkileşimini görmek istedik, ancak istatiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptayamadık. KF hastalarının serumlarında yağ asitleri profillerinde görülen değişikliğin KF'den mi, akciğer patolojisinden mi kaynaklandığını ayırt edebilmek için KF ile salt bronşiektazisi olan hastaların yağ asitleri profillerini karşılaştırdık. FEV<%75 olan olguların DHA düzeyleri bronşiektazi grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulduk. 22:6/16:0 oranı, KF ve bronşiektazi gruplarında SK grubundan farklı değildi. Ancak, FEV>%75 olan KF olgularının 22:6/16:0 oranları, bronşiektazi grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu. AA, OA, EPA değerlerine baktığımızda KF ve bronşiektazi grupları arasında anlamlı farklar bulamadık.

Kistik fibroz ve bronşiektazi hastalarında enflamasyon belirteçleri olan hsCRP ve IL-6 ile oksidatif stresin göstergesi olan MDA düzeylerinin yağ asitleriyle etkileşiminin görebilmek amacıyla çoklu lineer regresyon analizi yapıldı, ancak bir bağlantı gösteremedik. Daha detaylı ve daha çok sayıda vakayla yapılabilecek uzun süreli çalışmaların bu konuda daha aydınlatıcı olabileceği açıktır.

Sonuç olarak KF'de enflamasyonun ve oksidatif stresin arttığını söyleyebiliriz. Yağ asitleri profili incelendiğinde KF'de proinflamatuvar etki gösteren AA'in arttığını, anti-inflamatuvar etki gösteren DHA'nın azaldığını görmemiz, EFAD'ın eikosanoid sentezinde potent enflamatuvar etkisi olan bileşiklerin üretilmesinde ağırlık yaratarak enflamasyonu arttırdığını düşündürmektedir. KF'li çocukların doğumundan itibaren ω-3 yağ asitlerinin diyete

ilave edilmesi enflamasyonun azalmasına yönelik bir yarar sağlayabilir. Enflamasyon, oksidatif stres ve yağ asitleri profilleri arasındaki ilişkiyi açıklamak için yaş, beslenme, malabzorbsiyon, pankreatik yetmezlik, akciğer tutulumu ve genetik mutasyonlar gibi etkenlerin daha geniş bir yelpazede dağılım gösterdiği, denek sayısının daha çok olduğu uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1075-1082.
2. Strandvik B, Gronowitz RN, Enlund F, Martinsson T, Wahlström J. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. J Pediatr Volume 139, Issue 5 (November 2001).
3. Welsh MJ, Smith AE. Moleculer mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell 1993;73(7).1251-1254.
4. Fraser RG, Peter Pare JA, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP. In: BralowL. Diseases of the airways. Diagnosis of Diseases of the Chest. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990: 1208-1219.
5. Mitchell I, Nakielna E, Tullis E, Adair C. Cystic Fibrosis: End-stage care in Canada. Chest. 2000; 118: 80-4.
6. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 1990; 867-71.
7. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med1996; 335: 179-88.
8. Welsh MJ, Tsui LC, Boat TF and Beaudet AL. Cystıc Fıbrosıs in Metabolic and Molecular Basis or Inherited Disease. Edited by C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly and D. Vade. McGraw-Hill, 1994.
9. Peckham DG, Conway S. Systemic and Parenchymal Lung Diseases: Cystic Fibrosis. Medicine 2004;32(1):124-128.
10. Fanconi G., Uehlinger E., Knauer C. das coeliakie syndrom bei angeborener zysticher pankreas fibromatose und bronchiectasien. Wiener klin. Wochen. 1936;86:753.
11. Andersen D.H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. Am.J.Dis.Child. 1938;56:344-99.
12. Di Sant'Agnese P, Darling RC, Perera GA. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas: clinical complications andrelationship to the disease. Pediatrics 1953;12(5):549-563.

13. Shwachman H., Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five-to fourteen-year period. AMA J Dis child 1958;96(1).6-15.
14. Hadorn B, Zoppi G, shmerling DH, Prader A, McIntyre I, Anderson CM. Quantitative assesment of exocrine pancreatic function in infants and children. J Pediatr 1968;73(1):39-50.
15. Kuo Pt, Huang NN. The effect f medium chain triglceride upon fat absorption and plasma lipid and depot fat of children with cystic fibrosis of the pancreas. J Clin Invest 1962; 44 (11): 1924-1933.
16. Chase HP, Dupont J. Abnormal levels of prostaglandins and fatty acids in the blood of children with Cystic fibrosis. Lancet 1978;29(2):236-238.
17. Quinton PM. Chloride impermeability in Cystic Fibrosis. Nature 1983;3(301):421-422
18. Kerem BS, Rommens J., Buchanan JA, Markiewichz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989;245:1073-1080.
19. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science 1989;245:1059-1065.
20. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of the complementary DNA. Science 1989;245:1066-1073.
21. Fitz Simmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J Pediatr 1993;122(1):1-9
22. Gibson, L, Burns JL, and Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis, Ronald Am J Respir Crit Care Med 2003;Vol 168. pp 918–951.
23. Tsui L-C, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Hosp Pract 1997;32:115–142.

24. Bear CE, Li C, Kartner N, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Cell 1992; 68: 809-8.
25. Andrew D. Rhim, Lydia Stoykova, Mary Catherine Glick and Thomas F. Scanlin Terminal glycosylation in cystic fibrosis (CF):A review emphasizing the airway epithelial cell. Glycoconjugate Journal , 2001;18, 649–659.
26. Cheng SH, et al. Phosphorylation of the R domain by cAMP dependent protein kinase regulates the CFTR chloride channel. Cell. 1991;66:1027–1036.
27. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. Physiol Rev 1999; 79: S23–S45.
28. Scanlin TF, Glick MC. Terminal glycosylation in cystic fibrosis. Biochim Biophys Acta. 1999; 1455: 241-253.
29. M. Rabie, Al-Turkmani, Steven D. Freedman. Fatty acid alterations and n-3 fatty acid supplementation in cystic fibrosis. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 2007; 77 :309–318.
30. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration 2000;67(2):117-133.
31. McAuley DF. and Elborn JS. Cystic fibrosis: basic science Pediatr Respir Reviews 2000; 1, 93–100.
32. Schwiebertet al. 1999 - Pascale Fanen atlasgeneticsoncology.org/Educ/CistFibID30032
33. Yamaguchi A, Nepote JA, Kadivar M, et al. Allele specific PCR with microfluorometry: application to the detection of del F508 mutation in cystic fibrosis. Clin Chim Acta. 2002; 316: 147-54.
34. Schwarz MJ, Malone GM, Haworth A, Cheadle JP, Meredith AL, Gardner A, Sawyer IH, Connarty M, Dennis N, Seller A, et al. Cystic fibrosis mutation analysis: report from 22 U.K. regional geneticslaboratories. Hum Mutat. 1995; 6: 326-33.
35. Mueller RF, Young ID. Emery's Elements of Medical Genetics. Singapore: Produced by Longman. 1997; 233-43.

36. Schwarz M, Malone G. Methods for Screening in Cystic Fibrosis. In: Elles R, ed: Molecular Diagnosis of Genetic Diseases. New Jersey: Humana Press. 1996; 99-119.
37. Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics. Bios Scientific Publishers. 1996; 367-455.
38. Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. Am J Med Genet. 2002; 111: 88-95.
39. Tuncer Onay, Julıan Zıelenskı, Ozlem Topaloglu. Cystic Fibrosis Mutations and Associated Haplotypes in Turkish Cystic Fibrosis Patients. Human Biology, April 2001, v. 73, no. 2, pp. 191–203.
40. Esra Tuğ, Tuncer Tuğ, Kistik Fibrozis ve Moleküler-Genetik Yaklaşımlar, Toraks Dergisi, 2003;4(2):198-204.
41. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The cystic fibrosis genotype-phenotype consortium. N Engl J Med 1993; 329: 1308-1313.
42. Ratjen F, Doring G, Cystic fibrosis. The Lancet, 2003, 361:681-9.
43. Knowles MR, Friedman KJ, Silverman LM. Genetics, diagnosis and clinical phenotype. In: Yankaskas JR, Knowles MR, (eds). Cystic Fibrosis in Adults. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1999: 27–44.
44. Tsui L-C, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Hosp Pract 1997;32:115–142.
45. Welsh MJ, Smith AE: Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell 1993;73:1251–1254.
46. Clandinin M.T, Zuberbuhler P, Brown N.E. Faty acid pol size plasma lipoprotein fractions of cystic fibrosis.Am. J. Clin. Nutr. 1995; 62:1268-1275.
47. Reuben Jackson, Paul B. Pencharz. Cystic Fibrosis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology Vol. 17, No. 2, pp. 213–235, 2003
48. Hull j. Basic science of cystic fibrosis. Current pediatrics 2003;13:253-258.
49. Saiman L. Microbiology of early CF lung disease. Pediatr Respir Rev 5.suppl a 2004;367-369.

50. Chris Bennett and Daniel Peckham. August 2002. The genetics of cystic fibrosis [online]. Leeds University Teaching Hospitals, Leeds, UK. Available from http://www.cysticfibrosismedicine.com.
51. Brian P O'Sullivan, Steven D Freedman Cystic fibrosis -Lancet April 28, 2008.
52. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. Cell 1996; 85: 229-236.
53. Hull J, Skinner W, Robertson C, Phelan P. Elemental content of airway surface liquid from infant with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 10-14.
54. Knowles MR, Robinson JM, Wood RE et al. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and diseasecontrol subjects. J Clin Invest 1997; 100: 2588-2595.
55. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airway disease. Cell 1998; 95: 1005-1015.
56. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Adv Drug Deliv Rev 2002;54:1359–1371.
57. Regnis JA, Robinson M, Bailey DL, et al. Mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis and in normal subjects. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 66-71.
58. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. J Clin Invest 2002; 109: 317-325.
59. Wine JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. J Clin Invest 1999;103:309312.
60. Pielewski JM., Frizzel RA. Role of CFTR in airway disease. Physiol Rev. 1999;79(1):19-21.
61. Couper RT, Corey M, Moore DJ, et al. Decline of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis patients with pancreatic insufficiency. Pediatr Res 1992:32;179–82.

62. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL, Moertel CG. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency.Comparison of two dosage schedules. N Engl J Med 1977, 296:1318-1322.
63. Westergaard H, Dietschy JM: The mechanism whereby bile acid micelles increase the rate of fatty acid and cholesterol uptake into the intestinal mucosal cell. J Clin Invest 1976,58:97-108.
64. N Peretti, V Marcil, E Drouin and E Levy. Mechanisms of lipid malabsorption in Cystic Fibrosis: the impact of essential fatty acids deficiencyNutrition & Metabolism 2005, 2:11.
65. Weber AM, Roy CC, Morin CL, Lasalle R. Malabsorption of bile acids in children with cystic fibrosis. N Engl J Med 1973,289:1001-1005.
66. Weber AM, Roy C, Lepage G, Chartrand L, Lasalle R: Interruption of the enterohepatic circulation of bile acids in cystic fibrosis. Gastroenterology 1975, 68:1066.
67. Weizman Z, Durie PR, Kopelman HR, Vesely SM, Forstner GG. Bile acid secretion in cystic fibrosis: evidence for a defect unrelated to fat malabsorption. Gut 1986, 27:1043-1048.
68. De Curtis M, Santamaria F, Ercolini P, Vittoria L, De Ritis G, GarofaloV, Ciccimarra F. Effect of taurine supplementation on fat and energy absorption in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1992,67:1082-1085.
69. Carrasco S, Codoceo R, Prieto G, Lama R, Polanco I. Effect of taurine supplements on growth, fat absorption and bile acid on cystic fibrosis. Acta Univ Carol [Med] (Praha) 1990, 36:152-156.
70. Merli M, Bertasi S, Servi R, Diamanti S, Martino F, De Santis A, Goffredo F, Quattrucci S, Antonelli M, Angelico M. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. JPediatr Gastroenterol Nutr 1994, 19:198-203.
71. Regan PT, Malagelada JR, DiMagno EP, Go VL. Reduced intraluminal bile acid concentrations and fat maldigestion in pancreatic insufficiency: correction by treatment. Gastroenterology 1979, 77:285-289.

72. O'Brien S, Mulcahy H, Fenlon H, O'Broin A, Casey M, Burke A, FitzGerald MX, Hegarty JE. Intestinal bile acid malabsorption in cystic fibrosis. Gut 1993, 34:1137-1141.
73. Stelzner M, Somasundaram S, Lee SP, Kuver R. Ileal mucosal bile acid absorption is increased in Cftr knockout mice. BMC Gastroenterol 2001, 1:10.
74. Kent G, Oliver M, Foskett JK, Frndova H, Durie P, Forstner J, Forstner GG, Riordan JR, Percy D, Buchwald M. Phenotypic abnormalities in long-term surviving cystic fibrosis mice. Pediatr Res 1996, 40:233-241.
75. Cox KL, Isenberg JN, Ament ME. Gastric acid hypersecretion in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1982, 1:559-565.
76. Van Biervliet S, Eggermont E, Marien P, Hoffman I, Veereman G. Combined impact of mucosal damage and of cystic fibrosis on the small intestinal brush border enzyme activities. Acta Clin Belg 2003, 58:220-224.
77. Jiang WG, Eynard AR, Mansel RE. The pathology of essential fatty acid deficiency: is it cell adhesion mediated? Med Hypotheses 2000, 55:257-262.
78. Freedman SD, Katz MH, Parker EM, Laposata M, Urman MY, Alvarez JG. A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in cftr(−/−) mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:13995–4000.
79. M.N. Bronstein, R.J. Sokol, S.H. Abman et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. J Pediatr 1992; 120 ; 533-40.6. P.B
80. Pencharz and P.R. Durie. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. Clin Nutr 2000;19: 387-94.
81. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. Gut 2007;56: 1153–63.
82. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. Curr Opin Pulm Med 2003; 9: 498–503.
83. McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fi brosis. Chest 2006; 129: 706–11.
84. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fi brosis-related diabetes. J Pediatr 2005; 146: 681–87.

85. Elder DA, Wooldridge JL, Dolan LM, D'Alessio DA. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in children and adolescents with cystic fi brosis and no prior history of diabetes. J Pediatr 2007; 151: 653–58.
86. Çullu Çokuğraş F. Kistik Fibrozisde Gastrointestinal Tutulum ve Tedavi. Güncel Pediatri 2007;5(1):19-21.
87. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. Gastroenterologv 1981;81:1143-1146.
88. Hubbard VS. Gastrointestinal complications in cystic fibrosis. Sem Resp Med 1985; 6:299-307.
89. Akata D., Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. Europ J Radio 2007;61:11-17.
90. Dodge JA. Cystic fibrosis:Nutritional consequences and manegement. Best Practise& Research Clinical Gastroenterologv 2006;20(3):531-546.
91. Angelico M, Gandin C, Canuzzi P et al. Gallstones in cystic fibrosis: a critical reappraisal. Hepatology 1991;14: 768–775.
92. McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. Chest 2006; 129: 706–11.
93. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fi brosis-related diabetes. J Pediatr 2005; 146: 681–87.
94. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1075-1082.
95. Bonfield TL, Panuska JR,Konstan MW, et al., Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 2111-2118.
96. Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, Panuska JR, Hilliard JB, Berger M. Normal bronchial epithelial cells constituvely produce the anti-inflammatory cytokine IL-10 which is down regulated in cystic fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 1995; 13: 257-261.
97. Bruce K. Rubin CFTR is a modulator of airway inflammation ,Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292: L381–L382, 2007.
98. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Adv Drug Deliv Rev 2002;54:1359–1371.

99. Venkatakrishnan A, Stecenko A, King G, Blackwell TR, Brigham KL, Christman JW, Blackwell TS. Exaggerated activation of nuclear factor-kappa B and altered IkappaB-beta processing in cystic fibrosis bronchial epithelial cells, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 23 (2000) 396–403.
100. Birrer P. Proteases and antiproteases in cystic fibrosis: pathogenetic considerations and therapeutic strategies.Respiration 1995; 62 Suppl 1: 25-28.
101. Konstan MW, Berger M. Current Understanding of the Inflammatory Process in Cystic Fibrosis: Onset and Etiology, Pediatr Pulm 24:137–142 (1997).
102. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflamation. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 448-454.
103. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis: State of the art. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154:1229–1256.
104. Weber AJ, Soong JS, Bryan R, saba S, activation of NF-kappaB in airway epithelial cells is dependent on CFTR trafficking and Cl chanel function. Am J Physiol lung Cell Mol Physiol 2001;281(1).71-78.
105. Courtney JM, Enis M, Elborn JS. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) down-regulation in cystic fibrosis lymphocytes, Respir. Res. 7 (2006) 104.
106. Hauber HP, Tulic MK, Tsicopoulos A, Wallaert B, Olivenstein R, Daigneault P, Hamid Q. Toll-like receptors 4 and 2 expression in the bronchial mucosa of patients with cystic fibrosis, Can. Respir. J. 2005; 12 :13–18.
107. V. De Rose. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. EuropRespir. J 2002 19: 333–340.
108. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company. 1994: 240-261.
109. Khalfoun B, Thibault F, Waiter H, Bardos P, Lebranchu Y. Docosahexaenoik and eicosapentaenoik acids inhibit in vitro human endotelial cell production of interleukin-6. Adv Exp Med Biol 400 B: 589-597, 1997.
110. Gümüsdiş G, Doğanavşargil E 1999: Klinik Romatoloji 148.

111. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. Circulation 1999, 99: 2221-2222.

112. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vase Biol. 1999, 19:972-978.

113. Cook DG, Mendall MA, et al. C-reactive protein concentration in children: realitionship to adiposity and other cardiovascular rick factors. Atheroscler 2000; 149:139-150.

114. Haverkete F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997;349:462-6

115. Muller G, Ertlj M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. J Biol Chem 1997;272: 10585-10593.

116. Szalai AJ, Van Ginkel FW. DaAryipfe SA- ct al. Testosterone and IL-6 requirements for human C-reactive protein gene expresac trancegenic mice. J Immunol 1998; 160:5294.

117. M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood, S. Wolfe, G. Steinkamp, Harry G.M. Heijerman,E. Robberecht, G. Doring. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cystic Fibrosis. 2002, 1:51–75.

118. Holliday KE, Allen JR, Waters DL, Gruca MA, Thompson SM, Gaskin KJ. Growth of human milk-fed and formula-fed infants with cystic fibrosis. J Pediatr 1991;118:77 –9.

119. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics 2001;107:1 –13.

120. Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, et al. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. J Pediatr 2001;139(5):636 –42.

121. Patel L, Dixon M. Growth and growht charts in cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of medicine 2003,96(43).35-41.

122. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. YYU Vet. Fak. Derg. 2004; 15(1-2) : 91-96.

123. Halliwell B. Free radicals , antioxidants and human disease:curiosity, cause or consequence. The Lancet 1994; 344: 721.

124. Salin ML, McCord JM. Free radicals and inflammation. Protection of phagocytosine leukocytes by superoxide dismutase. J Clin Invest. 1975 Nov;56(5):1319–1323.

125. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. Clin Biochem - 01-OCT-1993; 26(5): 351-7.

126. Ward PA, Warren JS, Johnson KJ. Oxygen radicals, inflammation, and tissue injury. Free Radic Biol Med. 1988;5(5-6):403–408.

127. Dormandy TL . An approach to free radicals. Lancet 1983;29:1010-1014

128. Lankin VZ. The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroksidation. Free radicals, Nitric Oxide and Inflammation: Molecular, biochemical and clinical aspects. Nato Science Series. 2003;344:8-23.

129. Pryor WA. Oxy-radicals and related species: their formation, lifetımes and reactions. Ann Rev Physyiol 1986;48:657-667.

130. Duce JB. The biology of oxygen radicals. Science 1978;201:875-880.

131. Byung P.Y. Cellular Defenses Againist Damage From Rective Oxygen Species. Physiological Reviews 1994; 74 (1):139-172.

132. Uysal M. Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. Klinik Gelişim. 1998;11:336-341.

133. Kehre J P, Smith J V. Free radicals in biology: Sources, reactivites and roles in etiology of human diseases; In Frei B(ed): Natural Antioxidants In Human Health and Disease. San Diego: Academic Press, 1994:25-62.

134. Halliwel B. and Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford: Oxford University Pres, 1999. Slater FT. Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. Meth. Enzymol. 1984;105:283-293.

135. Slater FT. Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. Meth. Enzymol. 1984;105:283-293.

136. Ward PA, Warren JS, Johnson KJ. Oxygen radicals, inflammation and tissue injury. Free Radical Biology and Medicine 1988;5.403-408.

137. Linsdell P., Hanrahan JW. Glutathione permeability of CFTR. Am J Physiol 1998;275:323-326.

138. Farrell PM, Mischler EH, Engle MJ, Brown J, Lau SM. Fatty acid abnormalities in cystic fibrosis. Pediatr Res 1985;19:104– 9. .

139. Rogiers V, Dab I, Michotte Y, Vercruysse A, Crokaert R, Vis HL. Abnormal fatty acid turnover in the phospholipids of the red blood cell membranes of cystic fibrosis patients (in vitro study). Pediatr.Res. 1984;18:704–9

140. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, Shea JC,Ollero M, Hopper IK, et al. Association of cysticfibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. N Engl J Med 2004;350:560 –9.

141. Roulet M, Frascardo P, Pilet M. Essential fatty acid deficiency in well nourished young cystic fibrosis patients. Eur J Pediatr 1997;156: 952– 6.

142. Strandvik B, Svensson E, Seyberth HW. 1996. Prostanoid biosynthesis in patients with cystic fibrosis. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 55:419–42.

143. Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5,and delta9 desaturases. Annu Rev Nutr. 2004;24:345-376. (PubMed).

144. Calder P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 75 (2006) 197–202.

145. Innis SM. Fatty asids and early human development. Early Human Development, 2007. 83, 761-766.

146. Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. Proc Natl Acad Sci ;100:1751-6, 2003.

147. Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, Velissaridou AH, Anastasiadis G, Zampelas A. Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. Atherosclerosis. 2003;167(2):237-242. (PubMed)

148. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. J Nutr. 2004;134(11):2991-2997. (PubMed)

149. Parsons HG, O'Loughlin EV, Forbes D, Cooper D, Gall DG. Supplemental calories improve essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis patients.Pediatr Res 1988;24:353–6.

150. Smit EN, Muskiet FA, Boersma ER. The possible role of essential fatty acids in the pathophysiology of malnutrition: a review. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.2004;71(4):241-250. (PubMed)

151. Jeppesen PB, Hoy CE, Mortensen PB. Essential fatty acid deficiency in patients receiving home parenteral nutrition. Am J Clin Nutr. 1998;68(1):126-133. (PubMed)

152. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N, Jr. Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for Omega-6 and Omega-3 fatty acids. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2000;63(3):119-121. (PubMed)

153. Christophe A, Warwick W, Holman R. Serum fatty acid profiles in cystic fibrosis patients and their parents. Lipids 1994;29:569-575.

154. Lloyd-Still JD, Johnson SB, Holman RT. Essential fatty acid status and fluidity of plasma phospholipids in cystic fibrosis infants. Am J Clin Nutr 1991;54:1029-1035.191.

155. Thompson GN. Relationships between essential fatty acid levels, pulmonary function and fat absorption in pre-adolescent cystic fibrosis children with good clinical scores. Eur J Pediatr 1989;148:327-329.

156. Christina Keen, Anna-Carin Olin, , Asa Edentoft, Eva Gronowitz,; and Birgitta Strandvik, PhD Airway Nitric Oxide in Patients With Cystic Fibrosis Is Associated With Pancreatic Function, Pseudomonas Infection, and Polyunsaturated Fatty Acids. Chest 2007;131;1857-1864

157. Anna Van Heckeren. Lung disease in mice with cystic fibrosis. J Clin Invest 1997, 100:3060-9.

158. Keicher, U., Koletzko B., and Reinhardt D**.** Cystic fibrosis epithelial cells have a receptor for pathogenic bacteria on their apical surface. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., Volume 17, Number 4, October 1997 481-490.

159. Carlstedt-Duke J, Bronnegard M, Strandvik B.. Pathological regulation of arachidonic acid release in cystic fibrosis: the putative basic defect. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83:9202–6.

160. Ulane MM, Butler JB, Peri A, Miele Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus. Clin Chim Acta 1994;230:109-116.

161. Darmstadt GL, McGuire J, Ziboh VA: Malnutrition-associated rash of cystic fibrosis.Pediatr Dermatol 2000; 17: 337–347.

162. Miele L, Cordella-Miele E, Xing M, et al. Cystic fibrosis gene mutation (deltaF508) is associated with an intrinsic abnormality in Ca2_-induced arachidonic acid release by epithelial cells. DNA Cell Biol 1997; 16:749–759

163. Stephanie Van Biervliet, Griet Vanbillemont, Jean-Pierre Van Biervliet, Dimitri Declercq, Eddy Robberecht, Armand Christophe. Relation between Fatty Acid Composition and Clinical Status or Genotype in Cystic Fibrosis Patients. Ann Nutr Metab 2007;51:541–549

164. Coste TC, Deumer G, Reychler G, Lebecque P, Wallemacq P, Leal T. Influence of Pancreatic Status and Sex on Polyunsaturated Fatty Acid Profiles in Cystic Fibrosis. Clin Chem. 2008; 54:2.388–395.

165. Prescott Jr WA, Johnson CE. Antiinflammatory therapies for cystic fibrosis: past, present, and future. Pharmacotherapy 2005;25:555–73.

166. Kraemer R, Hadorn B, Rossi E. Early detection of lung function abnormalities in infants with cystic fibrosis.. J R Soc Med. 1989; 82(Suppl 16): 21–25.

167. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. J Clin Epidemiology 1998;41(6):583-591.

168. SteinkampG, Demmelmair H, Ruhl-Bagheri I, von der Hardt H, Koletzko B. Energy supplements rich in lineloic acid improve body weight and essential fatty acid status of cystic fibrosis patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:418 – 23.

169. Lepage G, Levy E, Ronco N, Smith L, Galeano N,Roy CC. Direct transesterification of plasma fattyacids for the diagnosis of essential fatty aciddeficiency in cystic fibrosis. J Lipid Res 1989;30:1483–90.

170. Underwood BA, Denning CR, Navab M. Polyunsaturated fatty acids and tocopherol levels in patients with cystic fibrosis. Ann N Y Acad Sci 1972;203:237– 47.

171. Chase HP, Dupont J. Abnormal levels of prostaglandins and fatty acids in blood of children with cystic fibrosis. Lancet 1978;312:236–8.

172. Hubbard VS, Dunn GD. Fatty acid composition of erythrocyte phospholipids from patients with cystic fibrosis. Clin Chim Acta 1980;102:115– 8.

173. Gibson RA, Teubner JK, Haines K, Cooper DM, Davidson GP: Relationships between pulmonary function and plasma fatty acid levels in cystic fibrosis patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986; 5: 408–415.

174. Maqbool A, Shall J, Zemel B, Strandvik B, Virginia SA: Essential fatty acid status and growth and pulmonary function in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004;S27: 337.