T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SERUM IGF-1 ve IGFBP-3'ÜN KİSTİK FİBROZİS HASTALARININ AKUT ALEVLENME DÖNEMLERİNDEKİ DÜZEYLERİ

Dr. AHMET FURKAN ESER

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2017



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SERUM IGF-1 ve IGFBP-3'ÜN KİSTİK FİBROZİS HASTALARININ AKUT ALEVLENME DÖNEMLERİNDEKİ DÜZEYLERİ

Dr. AHMET FURKAN ESER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. BÜLENT TANER KARADAĞ

İSTANBUL 2017

BEYAN

Bu tez çalışmamın kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamada etik dışı davranışta bulunmadığımı, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ahmet Furkan ESER

31.07.2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük emeği geçen, desteklerini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Gülnur Tokuç, eğitim danışmanım Prof. Dr. Eren Özek ve tez danışmanım Prof. Dr. Bülent Taner Karadağ olmak üzere tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamda destek ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Ela Erdem Eralp ve Doç. Dr. Yasemin Gökdemir'e, fakültemiz Halk Sağlığı ABD Öğretim Üyesi Prof. Dr. Pınar Ay ve Uz. Dr. Tevfik Bayram'a, fakültemiz Tıbbi Biyokimya ABD Öğretim Üyesi Prof. Dr. Goncagül Haklar'a ve laboratuar çalışanlarına;

Aynı bölümde görev yaptığım, tez hastalarımın takiplerinde ve verilerinin toplanmasında emekleri olan asistan ve uzman arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme sabır ve destekleri için sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet Furkan Eser

Temmuz 2017

ÖZET

Giriş ve Amaç: Otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık olan kistik fibrozis (KF), başta akciğerler olmak üzere birçok organı etkilemektedir. Mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni de ortaya çıkan ilerleyici akciğer hastalığıdır. Bu nedenle akut akciğer alevlenmelerinin tanı, tedavi ve takibinin en iyi şekilde yapılması önem taşımaktadır. Klinik değerlendirmenin yanında akut alevlenme tanı, tedavi ve takibinde yarar sağlayabilecek biyobelirteçler üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu kapsamda IGF-1 ve IGF-1'in plazmada taşınırken bağlandığı IGFBP-3'ün akut alevlenme kliniği ile ilişkili olarak izlediği serum düzeylerindeki değişimleri saptamak ve klinik açıdan kullanılabilirliğini sorgulamak çalışmamızda amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza KF tanısıyla takip edilen ve akut alevlenme nedeniyle hastane yatışı yapılarak intravenöz antibiyoterapi uygulanan, 0-18 yaş aralığındaki 37 hasta (16 kız, 21 erkek, yaş ortalaması 96,95±62,56 ay) dahil edildi. 37 hastanın bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu dönemlerinde serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine bakıldı. 37 hastanın 16'sının da tedavi bitiminden 1 ay sonra kontrol serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine bakıldı. Bu dönemlerle eş zamanlı olarak solunum fonksiyon testi yapabilen ile hastaların FEV_1 ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Hastalarımızın bazal dönemde bakılan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri normal popülasyon ortalamalarına kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$). Bazal dönem ile alevlenme başlangıcı ve alevlenme başlangıcı ile tedavinin tamamlandığı alevlenme sonu dönemlerindeki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Bazal dönem ile alevlenme sonu dönemlerindeki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında fark saptanmadı. Aynı dönemlerde ölçülen FEV_1 değerleri arasında da anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). FEV_1 değerleri ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Cinsiyet, eşlik eden pankreas yetmezliği ve

diabetes mellitus varlığı ile kolonizasyon parametrelerine göre IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Bazal IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri aynı yaştaki sağlıklı çocuklara göre düşük saptanan KF hastalarımızın IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri alevlenme kliniği gelişmesi ile düşmekte, tedavi ile de yükselerek bazal dönemdeki seviyelerine ulaşmaktadır. Böylece özellikle alevlenme tanısını koymada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede serum IGF-1 ve IGFBP-3'ün klinik kullanımda faydalı olabileceği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Kistik fibrozis, akut akciğer alevlenmesi, IGF-1, IGFBP-3, biyobelirteç

ABSTRACT

Background and Aim: Cystic Fibrosis (CF), a genetical disease with autosomal recessive transition, affects lots of organs foremost the lungs. Also the most important reason for mortality and morbidity, is the progressive pulmonary disease. For this reason, it is important to perform diagnosis, treatment and tracing of acute pulmonary exacerbation in best manner. Besides the clinical analysis, there is intense research on biomarkers that can help the diagnosis, treatment and tracing of acute pulmonary exacerbation. In our research, it is aimed to detect the fluctuation of the serum levels with respect to the acute exacerbation clinic of IGF-1 and IGFBP-3 and examine the clinical availability of those fluctuations.

Materials and Methods: In our research, 37 patients (16 females, 21 males, with the average age of 96,95±62,56 months) between 0-18 ages, followed because of CF diagnosis, hospitalized and performed intravenous antibiotherapy due to the acute exacerbation are included. For 37 patients, serum IGF-1 and IGFBP-3 levels at the basal, initial and final periods of the exacerbation are examined. For 16 of the 37 patients, control serum IGF-1 and IGFBP-3 levels after 1 month from the end of the treatment are examined. Simultaneously with these periods, FEV_1 measurements are made for the patients able to perform respiratory function test.

Results: Examined IGF-1 and IGFBP-3 levels at the basal period of the patients are found to be significantly lower than the normal population average ($p<0.001$). In comparison of basal period with the initial exacerbation period and the initial exacerbation period with the end of the exacerbation period when the treatment completes, a statistically meaningful difference at the IGF-1 and IGFBP-3 levels is detected ($p<0.05$). No difference is detected at the IGF-1 and IGFBP-3 levels at the basal period and the end of the exacerbation period. For the same periods, a significant difference between FEV_1 values is detected ($p<0.05$). No significant correlation is detected between FEV1 values and IGF-1/IGFBP-3 levels. No significant difference is detected at the levels of IGF-1 and IGFBP-3 with respect to gender, existence of the accompanying pancreatic insufficiency, diabetes mellitus and colonization parameters.

Conclusions: IGF-1 and IGFBP-3 levels of the CF patients with basal IGF-1 and IGFBP-3 levels lower than the healthy children at the same age, decrease with the development of the exacerbation clinic and increase with the treatment and reach at the basal period levels. As a result, it is thought that the clinical usage of serum IGF-1 and IGFBP-3 can be useful in especially diagnosis of the exacerbation and analysis of the respond to the treatment.

KEYWORDS: Cystic fibrosis, acute pulmonary exacerbation, IGF-1, IGFBP-3, biomarker

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN i

ÖNSÖZ ii

ÖZET iii

ABSTRACT v

İÇİNDEKİLER vii

TABLOLAR ix

ŞEKİLLER xi

KISALTMALAR xii

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 7

2.1. Kistik Fibrozisin Tanımı 7

2.2. Kistik Fibrozisin Genetiği 8

2.2.1. KF geni ve KFTR proteini 8

2.2.2. KFTR mutasyonları 10

2.3. Kistik Fibrozisin Patogenezi 12

2.3.1. KFTR'nin moleküler özellikleri ve fonksiyonları 12

2.3.2. Düzenleyici genlerin ve çevrenin patogenezdeki rolü 13

2.3.3. Akciğer Hastalığının Patogenezi 14

2.3.5. Karaciğer hastalığının patogenezi 18

2.3.6. Renal hastalığın patogenezi 18

2.3.7. Barsak tutulumunun patogenezi 19

2.4. Kistik Fibroziste Klinik Bulgular 19

2.4.1. Yaşlara göre klinik bulgular 19

2.5. Kistik Fibroziste Mikrobiyoloji 30

2.5.1. Staphylococcus aureus 31

2.5.2. Pseudomonas aeruginosa 31
2.5.3. Burkholderia cepacia kompleks 32
2.5.4. Non-tüberküloz mikobakteriler (NTM) 32
2.5.5. Fungal etkenler 33
2.5.6. Viral etkenler 34
2.6. Tanı ve Tanıda Kullanılan Yöntemler 34
2.6.1. Prenatal tanı 35
2.6.2. Yenidoğan tarama programı 36
2.6.3. Ter testi 37
2.6.4. Nazal potansiyel fark ölçümü 39
2.6.5. Mutasyon analizi 39
2.6.6. Pankreatik fonksiyonlar 40
2.7. Tedavi 40
2.7.1. Solunum sistemine yönelik tedaviler 42
2.7.2. Gastrointestinal sistemine yönelik tedaviler 56
2.7.3. Karaciğer hastalığına yönelik tedaviler 57
2.8. Prognoz 57
2.9. IGF-1 ve IGFBP-3'ün Akut Alevlenme İle İlişkisi 58
3. GEREÇ VE YÖNTEM 60
3.2. Hariç Tutulma Kriterleri 60
4. BULGULAR 64
5. TARTIŞMA 81
6. SONUÇLAR 87
7. KAYNAKLAR 89
8. EKLER 107
Ek-1 Etik Kurul Onayı 107

TABLOLAR

Sayfa

Tablo 1. KF'te akut pulmoner alevlenme semptom ve bulguları 2
Tablo 2. Kan örneklerinden bakılan akut akciğer alevlenmesi ile ilişkili biyobelirteçler 4
Tablo 3. KFTR protein aktivitesinin fenotipik etkisi 10
Tablo 4. Bazı Avrupa ülkelerinde sıklığı %1'den fazla olan mutasyonların oranları 11
Tablo 5. Toplumumuzdaki KFTR mutasyonları 12
Tablo 6. KF düşündüren klinik bulgular 20
Tablo 7. Yaş dönemlerine göre KF hastalığında görülen klinik bulgular 22
Tablo 8. Kistik fibroziste tanı 35
Tablo 9. Ter testini yanlış pozitif veya yanlış negatif yapan nedenler 38
Tablo 10. KF tedavisi sırasında görülebilecek komplikasyonlar 41
Tablo 11. KF'te kullanılan havayolu temizleme teknikleri 49
Tablo 12. KF hastalarında NIMV başlanması önerilebilecek durumlar 53
Tablo 13. Yaş, tanı yaşı ile yaşa göre boy, tartı ve VKİ'nin Z skoruna ilişkin tanımlayıcı veriler 64
Tablo 14. Pankreatik yetmezlik ile DM varlığı ve MRSA ile P. aeruginosa kolonizasyonu açısından hasta oranları 65
Tablo 15. Hastaların farklı klinik dönemlerde ölçülen serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin dağılımı 66
Tablo 16. Hastaların farklı klinik dönemlerde ölçülen % FEV_1 değerlerinin dağılımı 66
Tablo 17. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu serum IGF-1 düzeylerinin bir arada kıyaslanması 67
Tablo 18. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu serum IGF-1 düzeylerinin ikili olarak kıyaslanması 67
Tablo 19. Tedavi sonrası kontrol IGF-1 ölçümleri olan 16 hastanın tedavi sonrası düzeylerinin bazal ve alevlenme sonu dönemleri ile kıyaslanması 69

Tablo 20. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu serum IGFBP-3 düzeylerinin bir arada kıyaslanması 70
Tablo 21. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu serum IGFBP-3 düzeylerinin ikili olarak kıyaslanması 70
Tablo 22. Tedavi sonrası kontrol IGFBP-3 ölçümleri olan 16 hastanın tedavi sonrası düzeylerinin bazal ve alevlenme sonu dönemleri ile kıyaslanması 72
Tablo 23. Dönemlere göre IGF-1 ve IGFBP-3'ün korelasyon durumu 73
Tablo 24. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu FEV_1 ölçümlerinin bir arada kıyaslanması 74
Tablo 25. FEV_1 ölçümlerinin eş zamanlı IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile dönemlere göre korelasyonu 74
Tablo 26. Hastalarımız ile normal popülasyona ait IGF-1 düzeylerinin ortalama ve standart sapması 75
Tablo 27. Hastalarımız ile normal popülasyona ait IGF-1 düzeylerinin ortalama ve standart sapması 76
Tablo 28. Kızlar ve erkeklerin diğer parametreler açısından kıyaslanması 77
Tablo 29. Pankreas tutulumu olan ve olmayan hastaların diğer parametreler açısından kıyaslanması 78
Tablo 30. MRSA kolonizasyonu olan ve olmayan hastaların diğer parametreler açısından kıyaslanması 79
Tablo 31. P. aeruginosa kolonizasyonu olan ve olmayan hastaların diğer parametreler açısından kıyaslanması 80

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. KFTR proteininin yapısı: 222-243. aminoasitler arası 1. Transmembran domaini, 433-584. aminoasitler arası NBD1, 590-831. aminoasitler arası R domaini, 1135-1155. aminoasitler arası 2. Transmembran domaini,1219-1382. amino asitler arası NBD2 (5). 9

Şekil 2. KF tanı algoritması 36

Şekil 3. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu dönemlerindeki serum IGF-1 düzeyleri (x ekseni: klinik dönemler; y ekseni: IGF-1 düzeyleri (ng/ml)) 68

Şekil 4. 16 hastanın bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu dönemlerindeki serum IGF-1 düzeyleri (x ekseni: klinik dönemler; y ekseni: IGF-1 düzeyleri (ng/ml)) 69

Şekil 5. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu dönemlerindeki serum IGF-1 düzeyleri (x ekseni: klinik dönemler; y ekseni: IGFBP-3 düzeyleri (µg/ml)) 71

Şekil 6. 16 hastanın bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu dönemlerindeki serum IGF-1 düzeyleri (x ekseni: klinik dönemler; y ekseni: IGF-1 düzeyleri (µg/ml)) 72

KISALTMALAR

ABC : ATP-Binding Cassette

ABPA : Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis

AT : Antitripsin

ATP : Adenozin Trifosfat

C : Kompleman

cAMP : cyclic Adenosine Monophosphate

Cl^- : Klor

CRP : C-reaktif Protein

DM : Diabetes Mellitus

DNA : Deoksiribonükleik Asit

ECP : Eozinofilik Katyonik Protein

ENaC : Epitelyal Sodyum Kanalı

ENRAGE : Extracellülarity Newly Identified RAGE-binding protein

EPAP : Ekspiratuar Pozitif Havayolu Basıncı

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FEV_1 : Birinci Saniye Zorlu Ekspiratuar Volüm

G-CSF : Granulocytes Colony Stimulating Factor

GEAPC : Granulocytes Elastase α1-Antiproteinase Complex

GM-CSF : Granulocytes Monocytes Colony Stimulating Factor

IFN : Interferon

IgE : İmmünglobulin E

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1

IGF-2 : Insulin-like Growth Factor-2

IGFBP-3 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

IL : İnterlökin

IPAP : İnspiratuar Pozitif Havayolu Basıncı

IRT : İmmünreaktif Tripsinojen

IV : Intravenöz

KF : Kistik Fibrozis

KFTR : Kistik Fibrozis Transmembran Regülator

LPS : Lipopolisakkarid

MAC : Mycobacterium Avium Complex

MDA : Malondialdehid

MIP : Makrofaj İnflamatuar Protein

MMP : Matriks Metalloproteinaz

MPO : Miyeloperoksidaz

mRNA : messenger Ribonucleic Asid

MRSA : Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

Na^+ : Sodyum

NaCl : Sodyum Klorur

NBD : Nükleotid Bağlama Domaini

NEAPC : Nötrofil Elastaz α1-Antiproteaz Kompleks

NIMV : Non-invazif Mekanik Ventilasyon

NSAID : Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç

NTM : Non-tüberküloz Mikobakteri

$PaCO_2$: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

PaO_2 : Parsiyel Oksijen Basıncı

PAP : Pankreas İlişkili Protein

PCN : Protein Carbonil

PCT : Prokalsitonin

RA : Reseptör Antagonist

RANTES : Regulated and Normal T-cell Expressed and Secreted

RSV : Respiratuar Sinsityal Virüs

SaO_2 : Arteriyel Oksijen Satürasyonu

sE-selectin : soluble E-selectin

SFT : Solunum Fonksiyon Testi

sICAM : soluble Intercellular Adhesion Molecule

SR : Soluble Receptor

sVCAM : soluble Vascular Cell Adhesion Molecule

TGF : Transforming Growth Factor

TIMP : Tissue Inhibitor of Metalloproteinase

TNF : Tumor Nekrosis Factor

UDCA : Ursodeoksikolik Asit

ÜSY : Üst Solunum Yolu

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kistik fibrozis (KF); epitel hücrelerinin membranında bulunan klor kanalındaki defekt sonucu ortaya çıkan, tüm ekzokrin epitelleri etkileyebilen, beyaz ırkta sık görülen ve otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir hastalıktır (1). KF geni 7. kromozomda yer alır ve kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) proteinini kodlar. KFTR proteinindeki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, birçok organın epitel hücre membranında iyon transportunun bozulmasına neden olur (2, 3). Bu bozukluk sonucunda KF'te görülen klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. KF'te sıklıkla akciğerler etkilenmekle beraber; pankreas, barsaklar, karaciğer ve böbrekler de etkilenen organlar arasındadır.

Morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni ise gelişen ilerleyici akciğer hastalığıdır (3-5). KF'te gelişen akciğer hastalığının en büyük nedenlerinden biri de geçirilen akciğer enfeksiyonlarıdır (4). Tekrarlayan akciğer alevlenmeleri, akciğerler üzerinde kümülatif bir yıkıcı etkiye sahiptir ve tekrarlayan ataklarla bronşiektazi ve nihayetinde de solunum yetmezliği gelişebilir (6). KF hastalarının prognozunu etkileyen en önemli faktörler arasında bulunan akut akciğer alevlenmesi tablosu bu nedenle hastaların takip ve tedavi sürecinde önemli bir yere sahiptir.

KF ile ilgilenenler arasında uzlaşıya varılmış ortak bir akut akciğer alevlenmesi kriterleri olmamasına rağmen; akut alevlenme düşündüren semptom ve bulgular Tablo 1'de belirtildiği gibi ifade edilebilir (5, 7-9).

Birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV_1) ölçümü ile gösterilebilen akciğer fonksiyonlarında azalma, akut akciğer alevlenmelerinde sıklıkla saptanır (solunum fonksiyon testi yapabilen hastalarda); ancak akciğer grafileri, akciğer enfeksiyonunun olmadığı bazal dönemlere göre belirgin değişiklikler göstermeyebilir ve rutin olarak akciğer grafisi çekilmesi önerilmez. Arteriyel oksijen satürasyonunda (SaO_2) azalma gözlenebilir ama alevlenme tanısı için gerekli değildir (7, 9, 10).

Akut alevlenme tanımı için net bir eşik değer yoktur. Akut alevlenme tanısı hasta bazında, hastaların yakın dönemdeki bazal sağlık durumları ile kıyaslandığında saptanan değişikliklerin değerlendirilmesi ile konur. Örneğin; bazal dönemde asemptomatik olan bir hastada yeni gelişen balgamlı öksürük, halsizlik, iştahta azalma gibi bulgular, FEV_1 değerleri normal sınırlarda olsa dahi akut akciğer alevlenmesi olarak değerlendirilir (10).

Tablo 1. KF'te akut pulmoner alevlenme semptom ve bulguları

- Balgam veya sekresyon miktarında artış, renginde değişiklik
- Öksürükte artış
- Dispnede artış
- Solunum sayısında artış
- Burun akıntısı veya tıkanıklığında artış
- Yeni olmuş veya artmış hemoptizi
- Halsizlik, düşkünlük
- Egzersiz toleransında azalma veya efor ile artış gösteren dispne
- Yüksek ateş
- İştahsızlık veya kilo kaybı
- Akciğer fizik muayene bulgularında değişiklik
- Pulmoner fonksiyonlarda ez az %10'luk azalma
- Akciğer enfeksiyonunu düşündüren yeni radyolojik bulgular

Alevlenmenin şiddetini gösteren protokoller mevcut olmasa da hekimler tedavi planı açısından hastanın kliniğine göre bir derecelendirme yaparlar. Yaygın olan yaklaşım; her bir hastanın bazal durumu ile yeni gelişen semptom ve bulguları karşılaştırmak, böylece kötüleşmenin derecesini değerlendirmek ve alevlenmenin ciddiyeti hakkında genel bir kanıya varmaktır (8, 11).

Kistik Fibrozis Vakfı (*Cystic Fibrosis Foundation*)'nın raporuna göre; 2015 yılında KF hastalarının %34.9'u en az bir kere, intravenöz (IV) antibiyotik tedavisi gerektiren ciddiyette akut alevlenme yaşamıştır (12). Akut akciğer alevlenmesi yaşayan hastaların %12-20'sinin bazal FEV_1 değerlerinin %90'ına ulaşamadığı çalışmalarda gösterilmiştir (13, 14). Bu sonuçlar göz önüne alındığında KF akciğer

hastalığına yönelik kronik tedaviler, alevlenme sıklığını azaltmaları nedeniyle kısmen önerilmektedir.

Staphylococcus aureus (metisilin duyarlı veya dirençli), *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* gibi bakteriler, *respiratuar sinsisyal virüs* (RSV), *rhinovirus*, *adenovirus*, *parainfluenza* ve *influenza* gibi virüsler ile *Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans* gibi mantarlar akut akciğer alevlenmelerinin en sık nedeni olan patojenlerdir (15, 16). KFTR proteininin eksikliğinin de enfeksiyöz patoloji olmaksızın bizzat inflamasyona yol açabileceğine dair bazı kanıtlar mevcuttur (17). Sonuç olarak gelişen yoğun inflamatuar süreç akciğerlerde ciddi hasara yol açmaktadır.

Akut akciğer alevlenme tedavisinin en temel basamağı ampirik veya etkene yönelik antimikrobiyal tedavidir. Antibiyoterapinin yanında göğüs fizyoterapisi, yeterli nutrisyonel durumun sağlanması, dornase alfa ve hipertonik salin gibi akciğer sekresyonlarını temizlemeye yönelik tedaviler, antiinflamatuar ilaçlar, glukoz metabolizmasının kontrolü gibi KF'in kronik tedavi yöntemleri de akut akciğer alevlenme tedavisinde önemli bir yere sahiptir (10, 18).

Antimikrobiyal tedavinin ne kadar süre ile verileceği konusunda net bir protokol yoktur. Tedavi süresi konusunda hastanın klinik yanıtı önemlidir. Genel olarak akciğer alevlenmesi tanısı konduğu sırada var olan semptom ve bulguların büyük ölçüde ortadan kalktığı zamana kadar tedaviye devam edilir. Pratikte, genellikle en az 10 günlük tedavi gerekli olur; bu sürenin 3 haftaya veya daha uzun bir süreye uzatılması sıklıkla gerekir (19, 20).

Antibiyotik tedavisine rağmen, akut alevlenme geçiren hastaların yaklaşık %25'inin akciğer fonksiyonlarında kalıcı kayıp gelişmesi mevcut tanı ve tedavi yaklaşımlarının henüz yeterli düzeyde olmadığını düşündürmektedir (14). Akciğer hasarını daha fazla azaltabilmek için hastaların alevlenme dönemlerini öngörebilme, alevlenme başlangıcını daha net saptama ve tedaviye yanıtı daha iyi değerlendirme imkanlarının geliştirilmesine yönelik yoğun çalışmalar mevcuttur. Bu düşünceler

kapsamında bazı biyobelirteçlerin akut akciğer alevlenmesi ile ilişkileri güncel araştırma konuları arasındadır. Shoki ve ark.nın 2013 yılında yaptığı bir derlemede kan örneklerinden elde edilerek çalışılan akut alevlenme ile ilgili biyobelirteçler Tablo 2'de verilmiştir (21).

Tablo 2. Kan örneklerinden bakılan akut akciğer alevlenmesi ile ilişkili biyobelirteçler

Kategori	**Biyobelirteç**
Sitokinler (reseptörler dahil)	IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-1RA, IL-2SR, IL-6SR, TNF-α, TNF-αSR, TGF-β1, G-CSF, GM-CSF, MIP-1β, RANTES, IFN-ϒ
Pozitif akut faz reaktanları	CRP, ESH, fibrinojen, faktör VIII, D-dimer, haptoglobin, α1-glikoprotein, seruloplazmin
Negatif akut faz reaktanları	Albumin, faktör XII, antitrombin
Proteaz-antiproteaz kompleksleri	GEAPC, NEAPC, α1-AT inhibitör, MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9, -12, -13, MMP-9 aktivitesi, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı, α2-makroglobulin
Nötrofil kemoatraktanları	S100A12 (calgranulin C veya ENRAGE)
Oksidatif stres belirteçleri	MDA, lipid peroksitleri, PCN, thiol azalması, ürik asit
Eikozanoidler	8-izoprostan
İmmün hücresel ürünler	MPO, kalprotektin, human neutrophil lipocalin, ECP
Antimikrobiyal moleküller	Laktoferrin, IgG, C3
Adezyon molekülleri	sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin
Enfeksiyon belirteçleri	PCT, LPS, anti-Pseudomonas antikor, seroloji (influenza A/B, adenovirus, RSV, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii)
Diğer	VEGF, fibronektin, kortizol

AT: antitripsin; C: kompleman; CRP: C-reaktif protein; ECP: eozinofilik katyon protein; ENRAGE: ileri glikasyon son ürünleri reseptörü; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; G-CSF: granülosit koloni stimülan faktör; GEAPC: granülosit elastaz α1-antiproteinaz kompleks; GM-CSF: granülosit koloni stimülan faktör; IFN: interferon; LPS: lipopolisakkarid; MDA: malondialdehid; MIP: makrofaj inflamatuar protein; MMP: matriks metalloproteinaz; MPO: miyeloperoksidaz; NEAPC: nötrofil elastaz α1-antiproteaz kompleks; PCN: protein karbonil; PCT: prokalsitonin; RA: reseptör antagonist; RANTES: 'regulated and normal T cell expressed and secreted'; sE-selectin: 'soluble E-selectin'; sICAM: 'soluble intercellular adhesion molecule'; SR: 'soluble receptor; sVCAM: 'soluble vascular cell adhesion molecule'; TGF: 'transforming growth factor'; TIMP: 'tissue inhibitor of metalloproteinase'; TNF: tümör nekroz faktör; VEGF: vasküler endotelyal büyüme faktörü

Kan örnekleri haricinde hastaların balgam örneklerinde de bazı biyobelirteçler akut alevlenme açısından araştırmalara konu olmuştur. Nötrofil elastaz, IL-8 ve bakteriyel müsin balgam örneklerinden bakılan belirteçlerdendir (22-24). Ekshale nefes havası da alevlenme öngörüsü için biyobelirteçlerin bakıldığı numuneler arasındadır (25).

Yukarıda bahsi geçen belirteçlerin haricinde KF akut akciğer alevlenmesi ile serum "*Insulin-like Growth Factor-1*" (IGF-1) ve "*Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3*" (IGFBP-3) düzeyleri arasında ilişki olduğuna dair de çalışmalar mevcuttur. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri endojen büyüme hormonu sekresyonunun göstergeleridir (26). IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere iki tip IGF vardır ve bunlar tamamen olmasa da büyüme hormonunun kontrolü altındadır. IGF'ler plazmada IGFBP'lere, çoğunlukla da IGFBP-3'e bağlı olarak taşınırlar. IGF'lerin özellikle somatik büyüme ile hücre çoğalma ve farklılaşmasında önemli rolleri vardır (27). Büyüme üzerine önemli etkileri olan IGF-1 ve IGFBP-3'ün serum düzeylerinin KF hastalarında normal popülasyona göre daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün büyüme gelişme geriliği ile ilişkilendirilebileceği bazı çalışmalarda ifade edilmiştir (28-30). IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki düşüklüğün hastaların bağışıklık sistemlerine olan etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Ashare ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada, sepsis tablosunda gelişen IGF-1 düşüklüğü ile bakteri klirensi arasındaki ilişki irdelenmiş; sepsiste IGF-1 düzeylerinin azalmasının bakteri klirensini olumsuz etkilediği, fareler üzerinde yapılan deneyde de IGF-1 tedavisinin hepatik bakteri klirensini ve sağkalımı arttırdığı ifade edilmiştir (31). Çalışmalarında KF'li insan ve domuz yenidoğanlarının daha düşük IGF-1 düzeylerine sahip olduğunu gösteren Rogan ve ark. nutrisyonel destek ve antibiyoterapi ile serum IGF-1 düzeylerinde yükselme saptandığını, IGF-1 düzeylerinin hastalık şiddetini öngörmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini ve süt çocukluğu döneminde başlanacak IGF-1 replasmanının KF olgularında faydalı olabileceğini ifade etmiştir (29). Sürdürülen çalışmalara rağmen serum IGF-1 ve IGFBP-3 ile diğer biyobelirteçlerin KF akut akciğer alevlenmesi ile ilişkileri henüz net olarak rapor edilememiştir. Akut alevlenme sırasında serum IGF-1 ve IGFBP-3

düzeylerinin düştüğü ve tedavi ile yükseldiğine yönelik düşünce, akut alevlenmeyi öngörebilme ve tedaviye yanıtı değerlendirebilme açısından umut vermektedir.

Bu düşünce doğrultusunda kendi çalışmamızda KF akut akciğer alevlenmesi ile serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişki irdelenmeye çalışılmıştır. Akut alevlenme ile serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde anlamlı düşmenin, tedaviyle de anlamlı yükselmenin var olup olmadığını göstermek ve elde edilen sonuçların akut alevlenme tanısı ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için uygunluğunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

Bu amaç doğrultusunda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı tarafından takip edilen KF tanılı hastalardan akut alevlenme kliniği saptanan ve hastaneye yatırılarak intravenöz (IV) antibiyoterapi uygulanan hastalar çalışma kapsamında değerlendirildi. KF hastalarının klinik olarak stabil olduğu, solunumsal şikayetlerinin ve enfeksiyon bulgularının olmadığı dönemlerinde ***'bazal'***; akut alevlenme nedeniyle servise yatırıldıklarında ***'alevlenme başlangıcı'***; IV antibiyoterapi tamamlandığında ***'alevlenme sonu'*** ve tedaviden 1 ay sonraki kontrol muayenesinde ***'tedavi sonrası kontrol'*** olarak adlandırdığımız 4 farklı dönemde hastalardan alınan kan örnekleri ile serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin nasıl bir seyir gösterdiği araştırıldı. Bu kapsamda, akut alevlenme nedeniyle hastane yatışı yapılan, 0-18 yaş aralığındaki 37 KF hastası çalışmaya dahil edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kistik Fibrozisin Tanımı

Kistik fibrozis (KF) ilk defa 1938 yılında bir çocuk patoloğu olan Dorothy Andersen tarafından pankreasın kistik fibrozisi olarak adlandırılmıştır. Günümüzdeki yaygın kullanımı ile KF, epitel hücrelerinin membranındaki klor kanalındaki defekt sonucu ortaya çıkan, tüm ekzokrin epitelleri etkileyebilen ve beyaz ırkta sık görülen genetik bir hastalıktır (1). Klor kanalındaki bu defekt sonucunda yavaşlayan su hareketi sebebiyle mukus dehidratasyonu ve buna bağlı olarak da duktuslarda obstrüksiyon meydana gelir (2). Hastalığın klinik bulguları bu obstrüksiyon sonucunda oluşur.

En sık tutulan organ akciğerdir. Bronşiyal obstrüksiyon ve staz kronik enfeksiyon, inflamasyon, fibrozis, bronşektazi ve kistik dilatasyona, ki hastalığın adı buradan gelmektedir, neden olur (1). KF'te sıklıkla akciğerler etkilenmekle beraber; pankreas, barsak, karaciğer ve böbrekler de etkilenen organlar arasındadır. Kişiler arasında semptomların varlığı ve derecesi farklılık gösterir. En sık semptomlar öksürük, sık akciğer enfeksiyonları, nefes darlığı, sinüs enfeksiyonları, büyüme gelişme geriliği, yağlı dışkılama, parmaklarda çomaklaşma ve erkeklerde infertillitedir (3, 32).

Sistemik bir hastalık olmasına rağmen, çoğu hasta için ilerleyici akciğer hastalığı mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi olmaktadır (4).

Hastalık otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Görülme sıklığı 1/2.000-3.500; taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmektedir. Hastalığın insidansı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir (33). Örneğin İngiltere'de hastalık insidansı 1/2.500 ve taşıyıcılık oranı 1/25 iken Asya ve Afrikalı'larda hastalık daha nadir görülmektedir . Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan bir çalışmada ırklara göre KF'in sıklık dağılımı yaklaşık olarak; beyaz ırkta 1/3.000, Hispaniklerde 1/9.200, Amerikan yerlilerinde 1/10.900, Afrika kökenlilerde 1/15.000 ve Asya kökenlilerde 1/30.000 olarak saptanmıştır (34). KF'in bazı popülasyonlarda daha sık

görülmesi, KF için heterozigot olan bireylerin tifo, kolera gibi nedenlerle oluşan ishal tablolarında daha az klor kaybettikleri ve bu sayede hayatta kalmak açısından daha avantajlı olduklarına dair görüş ile açıklanmaktadır (35-37).

KF günümüzde çocukluk ve erişkin çağı hastalığı olarak kabul edilmektedir. Kistik Fibrozis Vakfı (Cystic Fibrosis Foundation)'na göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki KF'li hastaların beklenen yaşam süresi 45.2 yıldır; ABD'de yaşayan 30.000 KF'li bireylerin yarısı ise erişkin yaşlarındadır (12).

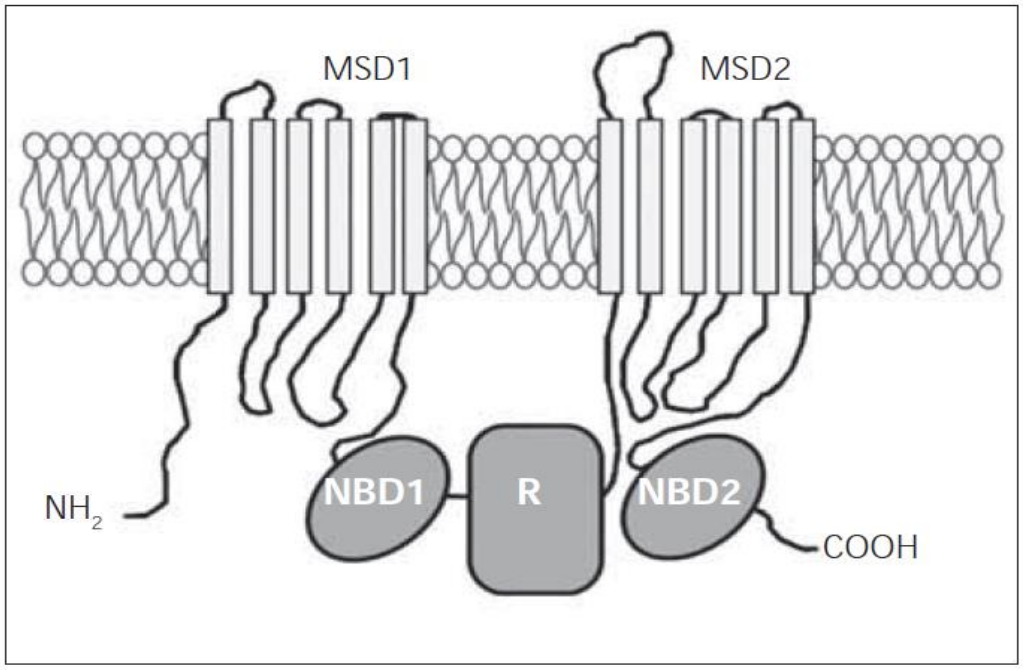
2.2. Kistik Fibrozisin Genetiği

Tüm ekzokrin bezlerin epitellerini etkileyebilen bir hastalık olan KF, epitel hücrelerinin apikal membranlarındaki 'kistik fibrozis transmembran regülatör' (KFTR) adlı klor kanalındaki defekt sonucunda ortaya çıkar. Klinik olarak hastalığın ortaya çıkması için KFTR proteinini kodlayan genin her iki kopyasında hastalık oluşturacak mutasyonların oluşması gerekmektedir (1). KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitel hücre membranlarında klor (Cl) transportunun bozulmasına yol açar (2, 33, 35, 38). Normal anyon akımı için gerekli olan ekzokrin kanallardaki defekt sonucunda su hareketi yavaşlar ve bu durum mukus dehidratasyonu ve duktuslarda obstrüksiyona neden olur.

2.2.1. KF geni ve KFTR proteini

1989 yılında, klinik olarak iyi tanımlanmış KF aileleri ile yapılan çalışmalar sonucunda, hastalıktan sorumlu olan 230 kb uzunluğundaki gen 7. Kromozomun uzun kolunda tanımlanmıştır (7q31.3) (39, 40). KF geninden 1480 amino asitlik 'kistik fibrozis transmembran regülator' (KFTR) olarak adlandırılan bir protein sentezlenmektedir (41). Bu protein, havayolu epiteli, submukozal bezler, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme organları gibi birçok hücre tipinde bulunmaktadır.

KFTR proteini; iki transmembran domain, iki nükleotid bağlama domaini (NBD) ve bir düzenleyici R domaini olmak üzere beş domain içermektedir (Şekil 1).



Şekil 1. KFTR proteininin yapısı: 222-243. aminoasitler arası 1. Transmembran domaini, 433-584. aminoasitler arası NBD1, 590-831. aminoasitler arası R domaini, 1135-1155. aminoasitler arası 2. Transmembran domaini,1219-1382. amino asitler arası NBD2 (5).

KFTR proteini epitel dokuda sıvı ve elektrolit transferi yapan ABC (ATP-Binding Cassette) transporter ailesinin üyelerinden birisidir (42). KFTR proteininin nükleotid bağlama bölgesine bağlanan ATP'nin hidrolizi ile, R domaini fosforlanır ve böylelikle kanalın açılıp kapanması sağlanır (Şekil 1).

KFTR proteininin kanal aktivitesine göre hastalığın fenotipik ifadesinde farklılıklar görülmektedir (Tablo 3) (43, 44).

KFTR proteini birçok hücrede bulunmasına rağmen KFTR proteinin düzgün çalışamadığı durumlarda en çok akciğerler ve gastrointestinal sistem etkilenmektedir. Düzgün çalışamayan KFTR proteini, solunum yolu epitelinde apikal membranlardan klor transportunun bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca sodyum (Na^+) kanallarından (ENaC) ve bazolateral Na/K ATPaz pompalarından epitel hücrelerine

Na+ emilimini arttırmaktadır (45). İyon transportundaki bu değişiklikler ile su emiliminde artış olur. Solunum yolunun yüzeyinde sıvı azalmasına bağlı olarak da mukosiliyer klirens azalır.

Tablo 3. KFTR protein aktivitesinin fenotipik etkisi

KFTR Aktivitesi	Kistik Fibrozisin Fenotipik İfadesi
≤ %1	Klasik KF hastalığı
≤ %4,5	İlerleyici akciğer hastalığı
≤ %5	Ter testi bulgularında değişiklik
≤ %10	Erkek infertilitesi (Konjenital bilateral vas deferens yokluğu)
%10-49	Bilinen bir anomali yok
%50-100	Bilinen bir anomali yok (Asemptomatik taşıyıcılar)

2.2.2. KFTR mutasyonları

KFTR geninde günümüze kadar 2 binden fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (46). KFTR proteininin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin klor kanalı aktivitesine göre bu mutasyonlar 5 ana grupta toplanmıştır (47, 48):

I. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan KFTR mutasyonları dur kodonlarının oluşmasına yol açarak kısa KFTR protein sentezine neden olurlar. Sentezlenen KFTR görev yapmaz.

II. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar, KFTR proteininin posttranslasyonal işlemlerinde bozukluklara yola açarak hücre içindeki trafiğinin bozulmasına neden olurlar. KFTR proteini hücre membranının apikal yüzeyine ulaşamamakta ve bu nedenle klor kanalları oluşamamaktadır. Bozuk olan protein endoplazmik retikulum veya Golgi cisimciğinde parçalanır. En sık saptanan mutasyon olan F508del mutasyonu bu grup mutasyonlar içerisinde yer alır.

III. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar sonucunda regülasyon bozukluğu oluşur. KFTR ATP veya cAMP tarafından aktive edilemez. Apikal membranda fonksiyon görmeyen bir KFTR proteini vardır.

IV. Grup mutasyonlar: Bu gruptaki mutasyonlarda KFTR proteini sentezlenir ve doğru bir şekilde hücre zarına yerleşir. Ancak kanal aktivitesi tam değildir ve azalmış klor transportu vardır.

V. Grup mutasyonlar: Bu mutasyonlar sonucunda normal yapıdaki KFTR'nin yapımı azalmıştır.

Genel olarak I, II ve III. grup mutasyonlar, IV ve V. grup mutasyonlara göre daha ağır hastalık tabloları oluştururlar ve genellikle pankreatik yetmezlik klinik tabloya eşlik eder (49, 50).

İlk tanımlanan ve en sık görülen mutasyon, fenilalanin amino asidinin kodlandığı 508. kodonun delesyonunu ifade eden F508del'dir. Bu mutasyon Kuzey Avrupa ülkelerinde yüksek sıklıkla görülürken Güney Avrupa ülkelerinde daha düşüktür (51). Bazı Avrupa ülkelerine ait mutasyon sıklıkları tablo 4'te verilmiştir (52).

Tablo 4. Bazı Avrupa ülkelerinde sıklığı %1'den fazla olan mutasyonların oranları

	Avusturya	Belçika	Cek Cumh.	Danimarka	Estonya	Fransa	Almanya	İtalya	İspanya	Hollanda	Türkiye	İngiltere
F508del	63.7	75.5	71.6	87.2	54.0	66.8	73.2	51.1	54.4	74.4	34.8	75.3
N1303K		2.9	3.0	1.0		1.4	1.2	4.8	2.5		6.4	
G542X	2.1	2.7	2.2			3.1	1.2	4.8	7.7	1.3	2.8	1.7
W1282X		1.5						1.2				
394delTT				1.9	15.0							
G551D	1.1						1.3					3.1
1677delTA											2.8	

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı tarafından yapılan bir çalışmada, 36 KFTR mutasyonunun taranması ile toplumumuzda sık görülen mutasyonların oranları saptanmıştır. Sıklık oranları Tablo 5'te verilmiştir (53, 54).

Tablo 5. Toplumumuzdaki KFTR mutasyonları

MUTASYONLAR	SIKLIĞI %
delF508	25.22
1677delTA	5.22
N1303K	4.25
2789 + 5G-A	3.05
G85E	3.82
G542X	2.62
2183AA-G	2.07
R334W	1.4
W1282X	1.0
Diğerleri	≤ 1

2.3. Kistik Fibrozisin Patogenezi

2.3.1. KFTR'nin moleküler özellikleri ve fonksiyonları

KFTR proteini, membranın elektrokimyasal gradiyenti ile anyonların her iki yöne pasif olarak hareket edebildiği bir kanal oluşturur (55). Epitelyal hücrelerin apikal yüzeyinde yerleşen bu protein transepitelyal iyon transportunda görev alır ve sadece siklik adenozin monofosfat bağımlı bir kanal olarak işlev görmekle kalmaz, epitelyal sodyum kanalı (ENaC) gibi diğer iyon kanallarını da regüle eder (56).

KFTR proteini, esas olarak akciğer, pankreas, ter bezleri ve barsak gibi birçok ekzokrin epitelde iyon transportunun dengelenmesinde rol oynayan bir klor kanalı olarak görev yapsa da bu proteinin epitel hücrelerinde sodyum transportunu sağlayan kanalları inhibe etmek, diğer klor kanalları üzerine etki etmek, ATP kanallarını düzenlemek, hücre içi vezikül transportunu sağlamak, organellerin asidifikasyonu ve

kalsiyum ile aktive olan endojen klor kanallarını inhibe etmek, bikarbonat-klor değişimine katılmak gibi birçok farklı düzenliyici rolü vardır. Epitel dışında KFTR'nin hava yolu düz kas hücrelerinde de eksprese olduğu ve kontraksiyonda kalsiyum salınımını düzenlediği de gösterilmiştir. Bu yerleşim ve fonksiyon, KF'li hastalardaki hava yolu duyarlılığı ve astım benzeri klinik bulguları açıklayabilir (57, 58).

2.3.2. Düzenleyici genlerin ve çevrenin patogenezdeki rolü

KF gibi monogenik hastalıklarda, genin farklı mutasyonları, genetik düzenleyiciler ve çevresel özellikler klinik bulguları etkiler.

KF'te de KFTR genotipinin pankreas yetmezliği ile ilişkili olduğu bilinmekte, ancak akciğer fonksiyonları ile buna benzer bir ilişki bulunmamaktadır. Özellikle enfeksiyon kontrolü, bağışıklık ve inflamasyon ile ilişkili genler KF'in klinik gidişini etkileyebilir (59-61):

- Hava yolu yanıtını düzenleyenler (beta-2 adrenoreseptör) ve fibrozis sitokini olan 'transforming growth factor beta-1', düzenleyici genler arasında yer almaktadır.
- 'Mannoz bağlayıcı lektin-2' enfeksiyonlara yatkınlığı arttırır.
- 'Tümör nekrozis faktör-alfa' hepatobiliyer komplikasyonlar ile ilişkilidir.
- Bir antiproteaz olan 'alfa-1antitripsin' ve 'glutatyon-S-transferaz' gibi detoksifikasyonda rol alan enzimler de KF'te klinik gidişi etkileyebilir.

Sonuç olarak, KF'te ekzokrin kanallardaki hücre membranlarında klor ve sodyumun ve bunlara bağlı olarak suyun geçişi bozulur. Mukus salgılayan bezlerde sekresyonların viskozitelerinin artması sonucu kanallarda tıkanıklıklar ve ikincil olarak da bez fonksiyonlarında kayıplar görülür. Bikarbonat salgısının azalması sonucu ortam daha asidik hale geldiği için solunum yollarındaki defensin, kathelisidin gibi antimikrobiyal proteinler de işlevlerini tam olarak yerine getiremez. Bunun sonucunda, akciğerlerde kronik bakteriyel enfeksiyonlar ve inflamasyon

sonucu gelişen hava yolu obstrüksiyonu ve malabsorbsiyona neden olan pankreas ve safra yolları tıkanıklıkları görülür (62-64).

2.3.3. Akciğer Hastalığının Patogenezi

Solunum yolu hastalıkları, KF hastalarının %90'dan fazlasının ölüm nedenidir. Bu nedenle akciğer ve solunum yolu tutulumunun derecesi, hastaların klinik ağırlığını, yaşam sürelerini ve yaşam kalitelerini belirleyen ana belirteçtir.

2.3.3.1. Mukus bozuklukları

Mukus klirens sistemlerinin sağladığı mekanik temizleme, hava yolu savunma sisteminin önemli bir kısmını oluşturur (63, 65). KF'teki akciğer hastalığını açıklamada öne sürülen hipotezlerden birisi "düşük hacim hipotezi" dir (8). Bu hipoteze göre KFTR proteininin fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle sodyumun emilimi artar, klor absorpsiyonu ve suyun geçişi bozulur. Hava yolu yüzeyinde oluşan dehidratasyon, siliyer fonksiyonları bozar ve mukus stazına neden olur; sonuç olarak, kronik bakteriyel enfeksiyon süreci başlar (8, 63).

KFTR proteini normalde ENaC'ı baskılar, ancak KF'te bu baskılanma olmadığından sodyum transportu artarak fazla su emilimine yol açar (65). Hava yolu epitelini örten sıvı sisteminin üst tabakasını oluşturan mukus, yüksek molekül ağırlıklı musinler tarafından oluşturulur (63). KF'te 'epidermal büyüme faktörü reseptörü'nün rol aldığı mukus hipersekresyonu durumunun var olduğu da çalışmalarda gözlenmiştir (66). Bu tabakanın viskoelastik özellikleri musinlere, musinlerin yapıştırıcı proteinler ile ilişkisine ve bu tabakanın hidrasyonuna bağlıdır; hidrasyon ise ENaC ve KFTR proteini tarafından belirlenen sodyum emilimi ve klor sekresyonu dengesine bağlıdır.

Bu tabakanın altında bulunan perisiliyer sıvı katmanı, polianyonik jel tabaka özelliklerine sahiptir. Hidrasyon durumu, iki katman arasındaki ilişkide ve etkin

siliyer aktivitede önemlidir. KF'teki dehidrate mukus nedeniyle mukus tabakasının viskositesi artar, perisiliyer tabaka çöker ve mukus tabakası epitel hücre yüzeyi ile doğrudan temas eder. İmmobilize olan mukus, mukus plaklarına; musin hipersekresyonu ise, plağın daha da kalınlaşmasına neden olarak hava yolu obstrüksiyonunu arttırırlar. Ek olarak koyu ve yapışkan mukus kalıcı biofilm oluşumuna neden olur ve konsantre musin ikincil savunma mekanizmalarının etkinliğini azaltır (63).

KF'deki bikarbonat sekresyon bozukluğu da mukus koyuluğunun artmasına neden olur. ENaC'tan sodyum emilimi yanında, KFTR proteini ve kalsiyum ile aktive olan klor kanallarından yapılan klor sekresyonu, hava yolu yüzey sıvısının hidrasyon dengesinin sağlanmasında temel mekanizmalardır.

KF'teki akciğer hastalığını açıklamada öne sürülen diğer bir hipotez de "tuz fazlalığı hipotezi"dir. Bu hipoteze göre, KFTR proteinindeki bozukluk sonucunda, solunum yolu sıvısında sodyum ve klor miktarı artmıştır. Solunum yolları sıvısındaki beta defensin, lizozim, laktoferrin gibi antimikrobiyal koruyucu proteinlerin fonksiyonları, bu sıvıdaki tuz miktarına bağlıdır. KF'te solunum yolu sıvısındaki artmış tuz miktarı, bu proteinlerin fonksiyonlarını bozar; bu da kronik bakteriyel enfeksiyona yol açar (67).

2.3.3.2. Persistan inflamatuar sürecin etkisi

KF'te gösterilebilir enfeksiyon yokluğunda bile bronkoalveoler lavaj sıvısında inflamatuar hücreler ve interlökin (IL) 8 artar; IL-10 ve lipoksinler gibi anti-inflamatuar ürünler ise azalır (30). IL-6 ve IL-8 gibi inflamasyon sitokinlerinde artış ve bunun sonucunda enfeksiyondan bağımsız olarak ortaya çıkan inflamasyon, KF'deki akciğer hastalığının önemli komponentlerindendir (68, 69). Ayrıca, oksidan ve anti-oksidanlar arasındaki dengesizliğin neden olduğu oksidatif stres bu inflamasyona katkıda bulunur (68).

KF'deki artmış nötrofil aktivitesi ve nötrofil birikiminden IL-17'nin sorumlu olduğu da öne sürülenler arasındadır (70). KF hastalarının hava yolu makrofajlarında artmış olan TNF-α, kaşeksi ve kilo kaybının nedenidir ve düzeyleri FEV1 ile ters ilişkilidir.

Nötrofil kemotaksisi ve adherensini engellemek gibi anti-inflamatuar etkileri olan lipoksinler de KF hastalarının hava yolunda azalmıştır (61).

2.3.3.3. Artmış nötrofil aktivitesi ve proteazların etkisi

KF'te hava yollarının kronik olarak bakteriyel patojenler ile enfekte olduğu bilinmesine karşın, ortaya çıkan inflamatuar yanıt, patojenin yok edilmesi için gereken boyuttakinden hem süre olarak çok daha uzun hem de şiddet olarak çok daha fazladır. Bunun nedenlerinden biri, hava yolunda fazla miktarlarda bulunan IL-8 ve lökotrien B4'ün fazla sayıda nötrofilin bölgeye göçüne neden olmasıdır (71).

KF hastalarının nötrofilleri, KFTR proteinindeki bozukluk ya da kronik enfeksiyon nedeni ile sağlıklı kişilerdekilerden hem yapısal hem de fonksiyonel olarak farklıdır (72). KF'te nötrofiller fagositozu gerçekleştiremez ve sekonder nekroza uğrarlar. Hücre yıkımı sonrası serin proteazlar gibi hücre içindeki medyatörler ortama salınır (71, 73). Ayrıca hava yolunda bulunan nötrofillerden spontan IL-8 salınımının arttığı ve nötrofillerin IL-10 ile inhibisyona uğramadığı da yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (72).

Proteazların, fizyolojik koşullarda hücre içi ve dışı bakterisidal etkinlikte önemli olmalarına karşın; kronik hastalık durumunda proteaz-antiproteazlar arasındaki dengesizlik nedeni ile akciğer hasarı ve amfizem ortaya çıkar (71). Ekstraselüler içeriği parçalayan lökosit elastaz, akciğer mikro çevresine hasar verir (71, 73). Bu aşırı inflamasyon süreci sonunda, akciğerlerde kronik hava yolu hasarı ve "remodelling" oluşur (71).

KF ilişkili kronik akciğer hastalığındaki uzamış endobronşial proteaz aktivitesi akciğere özgü bağışıklık yanıtının birçok basamağına zarar verir (71). Artmış lökosit elastaz aktivitesi doğal ve kazanılmış bağışıklığın birçok elemanını olumsuz etkileyerek, hava yolunda pulmoner defansı azaltır. Bu nedenle KF'i sadece epitelyal değil aynı zamanda bir nötrofil hastalığı olarak da değerlendirmek gerektiğine dair görüşler vardır (74).

2.3.3.4. Pseudomonas enfeksiyonunun etkisi

Pseudomonas aeruginosa'nın virulans etmenleri arasında olan 'piyosiyanin' siliyer hareketleri ve mukosiliyer transportu olumsuz etkiler. Ayrıca, oksidatif stresi arttırıp KFTR aracılı klor transferini bozarak KF hastalarında akciğer hastalığının bulgularının artışına neden olabilir (75).

2.3.4. Pankreas hastalığının patogenezi

Pankreas tutulumu ile KFTR genotipi arasında sıkı bir ilişki vardır ve ağır olarak nitelendirilen grup I, II, III mutasyonlar ile birlikte pankreatik yetmezlik daha sık gözlenir (76-78). Özellikle grup I ve II mutasyonu olan kişilerde hayatın ilk aylarında pankreatik yetmezlik bulgularının ortaya çıktığı bildirilmektedir (77). KF'te koyu ve yapışkan sekresyonların duktusları tıkaması sonucunda pankreasın sindirim enzimlerinde yetersizlik ortaya çıkar. Pankreas hastalığı, pankreatik sekresyonların hacimlerinde azalma ve düşük bikarbonat konsantrasyonu sonucu gelişir. Yeterli sıvı ve bikarbonat olmadan sindirim proenzimleri pankreas kanallarında toplanır. Duktus lumeninde biriken sekresyonlar, önce obstrüksiyon ve duktusta genişlemeye neden olur, sonrasında ise ekzokrin pankreas dokusunun hasarı ve fibrozis gelişir (79, 80).

Kronik pankreatit ve adacık hücre kaybı sonucunda endokrinolojik fonksiyon bozukluğu da ortaya çıkar. İnsülin salınımında azalma ve insülin direnci nedeni ile diyabet oluşur. Bu hastalarda pankreatik asiner dokunun fibröz ve yağlı doku ile yer değiştirdiği görülür (78).

Adacık hücre hasarından sorumlu olan bir başka mekanizma da, KF'deki artmış inflamatuar süreçtir ve hiperglisemi de bu sürece katkıda bulunur (78).

2.3.5. Karaciğer hastalığının patogenezi

KF hastalarının yaklaşık üçte birinde gelişen karaciğer hastalığında tipik lezyon biliyer tıkanıklık ve ilerleyici periportal fibrozisin neden olduğu fokal biliyer sirozdur (81). KFTR proteini kolanjiositler ile safra kesesi epitelyum hücrelerinin apikal bölümlerinde bulunur ve temel olarak duktus sekresyonlarının düzenlenmesinde görev alır. KF hastalarında, KFTR fonksiyonlarının olmayışı safranın akışkanlığını ve alkalinizasyonunu bozarak safra kanalı obstrüksiyonuna ve karaciğerin etkilenmesine neden olur.

Periportal fibrozis gelişiminde de ilk basamak safra yolları hücrelerinin hasarıdır. Bununla birlikte beslenme eksiklikleri ve antibiyotik tedavilerinin de karaciğer üzerine olumsuz etkileri vardır (82). İnflamasyon, fibrozis ve oksidatif stres ile ilişkili genlerdeki polimorfizmler hastalığa katkıda bulunur (81).

2.3.6. Renal hastalığın patogenezi

KF hastalarının Bartter benzeri hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz tablosuna (Psödobartter Sendromu) eğilimleri vardır. Bu durumun böbrek fonksiyonlarında primer bir bozukluktan mı yoksa hücre dışı sıvı hacmindeki değişikliklerden mi kaynaklandığı açık değildir.

Böbreklerde özellikle korteks ve dış medullada KFTR mRNA ekspresyonu olduğu bilinmektedir ve KFTR, proksimal ve distal tübül epitelinin apikal bölgelerinde gösterilmiştir. Ayrıca, KFTR'nin proksimal tübülden reseptör aracılı endositoz ile düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geri emiliminde rol oynadığı ve KF'li kişilerde bu proteinlerin renal geri emiliminde sorun olduğu öne sürülenler arasındadır (83).

2.3.7. Barsak tutulumunun patogenezi

KF'te barsaklar hem birincil mukozal KFTR defektine hem de pankreas ve safra yolları tutulumuna bağlı olarak etkilenir ve malabsorbsiyona ait klinik belirtiler hastalarda ortaya çıkar. Bununla birlikte, barsak mukozasında KFTR defekti sonucu iyon transport anormalliği de ortaya çıkar (84). KF'te klor sekresyonundaki bozulma sonucunda yenidoğanlarda mekonyum ileusu ve obstrüktif bağırsak hastalığı oluşur (85).

2.4. Kistik Fibroziste Klinik Bulgular

Birçok sistemin tutulabilmesi nedeniyle KF'te klinik bulgular oldukça heterojendir. Klinik bulgular ve hastalığın ortaya çıkışı hastanın yaşı, genetik mutasyonun tipi, tutulan organlar ile komplikasyonların varlığı ve ağırlığına göre değişir (86, 87). KF'te erken tanı ve ardından uygun tedavi, uzun dönem morbiditeyi azaltmanın yanında hastalığa yönelik psikososyal adaptasyonu da sağlar. Ülkemizde de uygulanmakta olan yenidoğan tarama programları bu amaca uygun olmakla birlikte yine de olguların yaklaşık %10'una tanı konulamayabilir.

KF'e özgü klinik bulgular olmakla birlikte, KF düşündüren ancak daha az spesifik ve mutlaka ayırıcı tanının yapılması gereken klinik bulgular da vardır. Tanıya yardımcı olan ve sık rastlanan tipik klinik bulgular tablo 6'da yer almaktadır (88).

2.4.1. Yaşlara göre klinik bulgular

Oldukça geniş spektrumda klinik bulguların gözlendiği KF'te farklı yaş gruplarına göre farklı klinik bulgular görülmektedir. Solunum sistemi bulguları tüm yaş gruplarında en sık görülen bulgulardır, bunu gastrointestinal sistem bulguları izlemektedir (89-92). KF'in yaşa göre klinik bulguları tablo 7'de verilmiştir (93).

Tablo 6. KF düşündüren klinik bulgular

	KF için spesifik bulgular	KF düşündüren bulgular
Gastrointestinal	• Mekonyum ileusu • Ekzokrin pankreas yetmezliği • Distal intestinal obstrüksiyon sendromu	• Büyüme geriliği • Rektal prolapsus • Hipoproteinemi • Kolelitiyazis • Biliyer siroz • Tekrarlayan pankreatit • Portal hipertansiyon • Primer sklerozan kolanjit
Sinopulmoner	• Mukoid *Pseudomonas aeruginosa* ile akciğer enfeksiyonu • Üst loblarda bronşektazi • *Burkholderia cepacia* ile enfeksiyon • Nazal polip	• *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza ve Pseudomonas aeruginosa* ile akciğer enfeksiyonu • Bronşektazi, atelektazi, hiperinflasyon ve persistan infiltasyonların varlığı • Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) • Tüberküloz ve vaskülit olmaksızın hemoptizi • Radyolojik olarak pansinüzit varlığı • Kronik prodüktif öksürük
Diğer	• Hipokloremik metabolik alkaloz • Konjenital bilateral vas deferens yokluğu	• Çomak parmak • Atipik diabet • <40 yaş osteopeni/osteoporoz

2.4.1.1. Yenidoğan dönemi

2.4.1.1.1. Solunum sistemi

Akciğerler doğumda genellikle normal olmakla birlikte inflamasyon ve enfeksiyonlar hızla gelişebilir. Öksürük, vizing, solunum sıkıntısı, takipne, retraksiyonlar görülebilir ve bunların sonucunda hipoksi gelişebilir. Koyu ve yapışkan özellikteki balgam akciğerlerde tıkanıklık oluşturarak solunum sistemi bulgularına neden olmaktadır. Hastaların akciğer grafilerrinde havalanma artışı, yer değiştiren atelektaziler ve pnömoniye ait bulgular gözlenebilir (86-92).

2.4.1.1.2. Gastrointestinal sistem

Mekonyum ileusu en erken bulgudur ve olguların %10-18'inde görülür. Yutulan amniotik hücrelerin sindirilememesine ve anormal barsak salgılarına bağlı olarak ortaya çıkar. Mekonyum ileusu olan tüm bebekler KF yönünden araştırılmalıdır. Bu hastalarda fetal dönemde polihidramniyoz saptanabilir ancak spesifik değildir. Mekonyum ileusu olan bebeklerde intestinal obstrüksiyon, peritonit, intestinal atrezi ve perforasyon gibi komplikasyonlar görülebilir (3, 86, 87, 89).

Pankreatik yetmezlik KF'li olguların %85-90'ında görülür (3, 94). Doğumda bulgu verebilir veya bulgular daha sonraki yıllarda ortaya çıkabilir. Pankreatik yetmezlik varlığında yağlı, kötü kokulu ve çok miktarda gaita yapma gibi yakınmalar olur. Batında distansiyon ve gaz problemleri görülebilir. Bunların sonucunda kilo alamama ve malabsorbsiyon bulguları gelişir. Uzamış yenidoğan sarılığı nadirdir ve genellikle mekonyum ileusu, parenteral beslenme ve kolestazisi artıran diğer nedenlerle birlikte görülebilir. Visköz safranın intrahepatik safra kanallarını tıkaması sonucu gelişir ve olguların %0,7'sinde görülür. Neonatal kolestazis saptanan tüm olgularda KF araştırılmalıdır (95, 96). KF'li hastada yenidoğan döneminde görülen klinik bulgular Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Yaş dönemlerine göre KF hastalığında görülen klinik bulgular

Doğum öncesi dönem
• Barsak perforasyonu • Ultrasonografide hiperekojenik barsak
Yenidoğan dönemi
• Öksürük, vizing, takipne, retraksiyon • Akciğer grafisinde havalanma fazlalığı • Segmental veya lober atelektazi • Bronşiolit benzeri tablo • Solunum güçlüğü • Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, intestinal atrezi • Direkt hiperbilirubinemi ile giden uzamış sarılık • Abdominal ve skrotal kalsifikasyon • Kilo alamama • Yenidoğanın hemorajik hastalığı
Bebeklik ve çocukluk dönemi
• Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları • Tekrarlayan nazal polip • Pansinüzit • Bronşektazi • Kronik yağlı diyare ve kilo alamama • Rektal prolapsus • Abdominal distansiyon • Kolestazis, safra taşı • Akut pankreatit • Siroz, portal hipertansiyon ve varis kanamaları • Hipoproteinemi ve yaygın ödem • Distal intestinal obstüksiyon sendromu • Psödo-Bartter sendromu • Hemolitik anemi (vitamin E eksikliğine bağlı) • İdiyopatik intrakranial hipertansiyon (vitamin A eksikliğine bağlı) • Kserozis (vitamin A eksikliğine bağlı) • Cilt döküntüleri (esansiyel yağ asidi eksikliği ile)

Tablo 7 Devam. Yaş dönemlerine göre KF hastalığında görülen klinik bulgular

Adolesan ve erişkin dönem
• Kronik pansinüzit ve tekrarlayan nazal polipler • Bronşektazi • Hemoptizi • İdiyopatik tekrarlayan pankreatit • Siroz, portal hipertansiyon ve varis kanamaları • Gecikmiş puberte • Azospermi, infertilite • Vaskülitik cilt döküntüleri

2.4.1.2. Süt çocukluğu ve çocukluk dönemi

2.4.1.2.1. Üst solunum yolu

KF hastalarında üst solunum yolu (ÜSY) ile ilgili en önemli iki patoloji; kronik rinosinüzit ve nazal poliptir (97, 98). Yapılan çalışmalarda KF'li hastaların %30'unda nazal polip ve %90'ından fazlasında pansinüzit saptanmıştır (99).

Kronik rinosinüzüt ve nazal polip; ÜSY'nda disfonksiyona yol açarak, solunan havayı filtre etme, nemlendirme ve ısıtma işlevlerinin tam olarak yerine getirilememesine sebep olur. Bu işlevlerinin yerine getirilememesi de ilave patolojilere ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açar (98, 100, 101).

ÜSY, fırsatçı mikroorganizmaların alt solunum yollarına inmeden önceki ilk kolonizasyon yeri ve rezervuarıdır. Dolayısıyla ÜSY patolojileri, KF hastalarında alt solunum yollarını da etkiler. Bu nedenle, KF hastalarında ÜSY patolojileri önemle ele alınmalı ve ilgili tedavi yaklaşımlarına öncelik verilmelidir (101).

KF'te nazal polip varlığına bazen alerjik semptomlar da eşlik eder. Bu durum nazal semptomların daha da ağırlaşmasına yol açabilir. Alerji olmadan da KF

hastalarında nazal polip varlığı sıktır ve nazal polip saptanan her çocukta KF araştırılmalıdır. KF hastalarında nazal polipler sıklıkla çok miktardadır ve tam tıkanıklığa neden olabilirler (97, 98, 100, 101).

Poliplerin morfolojik yapıları KF olmayan çocuklardan farklılık göstermez. Poliplerden alınan örneklerde siliyer fonksiyonlar normal bulunmuştur (102).

Frontal ve sfenoid sinüslerin aplazik veya hipoplazik olması KF'te sık rastlanan bulgudur. Mukosel varlığı da çocuklarda nadir bir bulgudur ve KF'i akla getirmelidir (101).

KF'te sıklıkla pansinüzit görülür (98, 100, 101). Kronik rinosinüzitte sıklıkla burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku alma duyusunda azalma, baş ağrısı ve sinüslerde dolgunluk hissi vardır (101-103).

KF hastalarında sinüzite neden olan mikroorganizmalarla alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların spekturumu aynıdır; bu nedenle tedavide özelikle KF'e özel patojenleri kapsayan, *P. aeruginosa*'ya da etkinliği olan antibiyotik tedavisi 3-6 hafta süreyle verilmelidir (103).

2.4.1.2.2. Alt solunum yolu

KF'li hastalarda sıklıkla tutulan organların başında akciğerler gelmektedir. Akciğer hasarının şiddeti hastanın yaşam kalite ve süresini belirlemektedir (104).

Hastalarda en sık görülen semptom öksürüktür. Nonprodüktif olarak başlayan öksürük, giderek prodüktif bir hal alır. Öksürük kronik ya da tekrar edicidir. Balgamlı öksürük sabahları ve aktivite sonrasında daha belirgindir.

Hastalar erken yaşlarda düzelmeyen ya da tekrar eden vizing atakları, pnömoni, kronik öksürük gibi nedenlerle başvurabilirler. Akciğer enfeksiyonlarının sayısı ve şiddeti arttıkça bronşiektazi, atelektazi, kor pulmonale, çomak parmak, solunum yetmezliği gibi bulgular tabloya eklenir. Fizik muayenede göğüs ön-arka

çapında artış, yaygın veya lokalize raller, vizing saptanır. Atelektazi, hemoptizi, bronşiektazi, pnömotoraks ve kor pulmonale gibi komplikasyonlar genellikle birinci dekattan sonra ortaya çıkar (104-107).

Radyolojik olarak erken dönemde, akciğerlerde bilateral havalanma artışı ve peribronşiyal kalınlaşmalar görülürken, komplikasyonlara ait bulgular daha geç dönemde saptanır. Özellikle akciğer üst loblarında görülen bilateral bronşiektaziler KF için tipik ancak geç bir bulgudur (104-106).

KF'li hastalarda solunum fonksiyon testlerinin (SFT) izlenmesi hastalığın ağırlığını belirlemede ve prognozu öngörmede oldukça değerlidir. FEV1 değeri, prognoz ve mortalite ile doğrudan ilgili bir parametredir. FEV1'de %10'dan fazla düşme olması akut pulmoner alevlenme açısından anlamlıyken, FEV1'in beklenenin %30'undan daha az bulunması hastanın son dönem akciğer hastalığında olduğunun ve akciğer transplantasyonuna ihtiyacı olduğunun bir göstergesidir (107-109).

SFT'ye ek olarak belli aralıklarla yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile akciğerlerin değerlendirilmesiyle (bronşiektazi skoru hesaplanabilir) hastalarda akciğer hasarı daha yakından izlenebilir. Günümüzde özellikle periferal havayollarındaki harabiyeti göstermede tomografinin SFT'den daha hassas olduğuna dair bilgiler artmaktadır (110).

KF'te akciğer hasarını belirleyen pek çok faktör vardır. Ağır mutasyonlara sahip bireylerin akciğer hastalığının hızlı ilerlediği, hafif mutasyona sahip bireylerin ise solunum sistemi problemlerinin hafif düzeyde olduğu bilinmektedir (109). Ancak mutasyonun cinsi akciğer hasarını belirlemede tek başına etken değildir. Mutasyon cinsinden başka, kız cinsiyet olması, pankreatik yetmezlik, büyüme geriliği, erken yaşta mikroorganizmalarla karşılaşmak, sigara dumanına maruziyet, tedaviye uyumsuzluk gibi olumsuz çevre koşulları, kontrol altında olmayan diyabet hastalığının varlığı, antiinflamatuar ve antioksidan sistemi etkileyen düzenleyici diğer genlerdeki mutasyonlar akciğer fonksiyonlarının hızla bozulmasına neden olan diğer faktörlerdir (105, 111, 112).

KF'te akciğer tutulumunun önemli bir özelliği de özel patojenlerle kolonizasyon/enfeksiyon oluşumudur. Bu mikroorganizmalar akciğerlerde kolonize olup, kronik dönemde hasar yaratabilir ya da zaman zaman akut pulmoner alevlenme bulgularına neden olabilirler (104, 105).

Akut pulmoner alevlenme bulguları Tablo 1'de verilmiştir; bu bulgulardan 2 ya da daha fazlasının olması tanı koydurucudur (5).

2.4.1.2.3. Atipik (non-klasik) KF'li hastalarda klinik bulgular

KF'li hastaların %1-2'sinde KFTR proteini kısmen de olsa görev yapabildiğinden bu hastaların klinikleri daha hafiftir, bu hastalara "non-klasik" ya da atipik KF denir (113).

Bu hastaların terde klor düzeyleri normal veya hafif yüksektir, çoğunlukla yeterli pankreas fonksiyonlarına sahiptirler, malabsorbsiyon bulguları yoktur. Genellikle akciğer tutulumları tipik KF'li hastalara göre daha hafif ve geç başlangıçlıdır. Bu hastlar kronik sinüzit, bronşiektazi, tekrarlayan pankreatit, fokal biliyer siroz, kolestaz, anormal glukoz toleransı, infertilite veya sıcak intoleransı nedeniyle başvuran hastalardır.

Atipik KF tanısında; KF düşündüren en az bir organ tutulumu olması ve normal veya sınırda ter testi düzeyleri ile birlikte iki mutasyonun gösterilmesi ya da anormal nazal potansiyel fark ölçümü sonucu tanı koydurucudur (105, 108, 109, 113).

2.4.1.2.4. Gastrointestinal sistem

KF'te gastrointestinal sistemde barsaklar, pankreas, karaciğer ve safra kesesine ait hastalık bulguları ve komplikasyonlar görülür.

Pankreatik yetmezlik hastaların büyük bir kısmında görülür. Ekzokrin pankreas tutulumu KF hastalarının yaklaşık %85'inde görülür ve tutulum intrauterin dönemde başlar. Geri kalan %15 oranında hastada pankreatik ekzokrin fonksiyonlar azalmakla birlikte halen normal sindirimi sağlayacak düzeydedir. Malabsorbsiyona bağlı batında distansiyon, yağlı pis kokulu dışkılama, büyüme geriliği bu dönemde de saptanan bulgulardır. Olguların %15'inde görülen rektal prolapsus, daha çok KF'li bebeklerde, daha nadir olarak da daha büyük çocuklarda görülür. Nedeni genellikle yağlı dışkılama, malnutrisyon ve tekrarlayan öksürüklerdir. Rektal prolapsusa rastlanması halinde, bu hastalarda KF araştırılmalıdır (80, 95, 100, 103).

Yağlı dışkılama, kötü kokulu gaz çıkartma, karın şişliği, karın ağrısı, ishal ve kilo alamama gibi bulgular pankreas yetmezliğinin tipik bulgularıdır. Pankreatik yetmezliğe bağlı tekrarlayan pankreatit atakları, yağda eriyen vitamin (A, D, E, K) eksikliklerine bağlı anemi, kanama diyatezi, cilt döküntüleri, akrodermatitis, nöropati, rikets ile gece görlüğü ve keratokonjunktivit gibi göz komplikasyonları gelişebilir (80, 94, 100, 114). Ayrıca protein emilimindeki bozukluk sonucu hipoproteinemi ve ödem görülebilir.

Yapışkan ve anormal yapıdaki safra nedeni ile bebekler kolestaz bulguları ile başvurabilirler. KF hastalarının yaklaşık %30'unda küçük ve fonksiyon göremeyen bir safra kesesi vardır ve hastaların %10'unda safra taşları görülebilmektedir (80).

Barsaklar ile ilgili daha çok yenidoğan döneminde mekonyum ileusu kliniği görülmekle beraber, genellikle pankreas enzimlerini yeterli kullanmayan hastalarda barsak salgılarının koyu olması, malabsorbsiyon varlığı ve barsak hareketlerinin azalması sonucu 'distal intestinal obstrüksiyon sendromu' görülebilmektedir (115).

Su ve elektrolit kaybı özellikle süt çocuklarında ve sıcak havalarda önemli sorunlara neden olabilir. Terden fazla miktarda tuz kaybı olması nedeniyle yeterli oral tuz alımının olmadığı durumlarda dehidratasyon, hipokloremik hiponatremik metabolik alkaloz (Psödo-Bartter Sendromu) gelişebilir. Psödo-Bartter Sendromu süt çocukluğunun önemli klinik bulgularındandır (116).

Dehidratasyonla başvuran hastalarda ayrıntılı öykü alınmalı ve gerekirse KF yönünden araştırılmalıdır. Öpünce tuzlu tat gelmesi her yaş grubunda olduğu gibi bu dönemde de görülebilir. KF'de süt çocukluğu ve çocukluk döneminde görülen klinik bulgular Tablo 7'de özetlenmiştir.

2.4.1.3. Adölesan ve erişkin dönemi

Farklı mutasyon tiplerinin tanımlanması ile klinik bulguların daha hafif olduğu olgular adölesan ve erişkin dönemde tanı alabilmektedirler. Yine erken tanı ve tedavi yöntemleri ile KF'li hastaların yaşam süreleri uzamakta ve hastalar erişkin döneme ulaşabilmektedirler.

2.4.1.3.1. Solunum sistemi

Tekrarlayan/kronik sinüzit, pansinüzit ve nazal polipler bu yaş grubunda sıktır. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, bronşiektazi bu dönemlerde de görülebilmektedir. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) olguların %1-15'inde görülür ve ABPA varlığında KF mutlaka araştırılmalıdır (100, 117).

2.4.1.3.2. Gastrointestinal sistem

İntrahepatik kanalların obstrüksiyonu sonucu gelişen fokal biliyer siroz önemli bir karaciğer hastalığı bulgusudur. Hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Nadiren klinik bulgular ile kendini gösterir ve ortaya çıkan bulgular genelde 15 yaşından sonra ortaya çıkar. Az orandaki hastada yaşla birlikte siroz kliniği ortaya çıkar. Biliyer siroz portal hipertansiyona ve özefagus kanamalarına neden olabilir. Tablo nadiren karaciğer yetmezliğine kadar ilerler. Primer sklerozan kolanjit diğer bir gastrointestinal sistem bulgusudur (3, 80, 92, 94, 118).

KF hastalarında pankreas ve hepatobiliyer sisteme ait maligniteler daha sık görülmektedir. Adölesan ve özellikle erişkin dönemde hastalar bu yönlerden dikkatle takip edilmelidir (119).

2.4.1.3.3. Endokrin sistem

Diyabet haricinde gecikmiş puberte, büyüme geriliği ve kemik mineral dansitesinde azalma gibi endokrinolojik problemler KF hastalarında görülebilmektedir.

Diabetes mellitus, pankreas fibrozisinin ilerleyip Langerhans hücrelerinin etkilenmesi sonucu genellikle ilk dekattan sonra görülür. Yaşla beraber pankreas harabiyetine bağlı olarak KF ile ilişkili diyabet hastalığı görülebilir. Kistik fibrozisli hastalarda görülen diyabet, tip 1 ve tip 2 diabet ile tamamen benzer değildir. Yirmibeş yaşın üzerindeki olgularda %30 oranında KF ile ilişkili diyabet görülmektedir.

Diyabet oluşmadan önce de KF'li adölesan hastaların %40'ında glikoz metabolizmasının bozulduğuna dair bulgular vardır (120).

HbA1c tanı alan hastaların izleminde anlamlı olmakla beraber, tarama amacıyla kullanımda uygun bir test değildir. On yaş üzerindeki KF hastalarının, yıllık açlık ve tokluk glikoz değerlerinin takibi ve hastalara gerek duyulduğu takdirde glikoz tolerans testlerinin uygulanması önerilmektedir (121).

Osteopeni çocukluk döneminde başlamakla birlikte adölesan dönemde bulgu verir. Vitamin D eksikliği, kronik sistemik inflamasyon, hareketsizlik, sex hormon düzeylerinin eksikliği ve sık kortikosteroid kullanımı sonucunda da osteoporoz görülebilir (122-125).

2.4.1.3.4. Ürogenital sistem

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu ve buna bağlı azospermi nedeniyle erkekler önemli oranda infertildir (%90). Kadınlarda da serviks ağzındaki mukus tıkaçları ile beraber kronik servisit halinin olması, malnutrisyon ve ağır akciğer bulguları nedeniyle fertilite azalmıştır. Yine de beslenme durumu ve akciğer bulguları iyi olan KF'li hastalar normal bir gebeliks geçirebilirler. Bunların dışında böbrek taşları ve ileriki dönemlerde böbrek yetmezliği görülebilir (3, 92, 94, 95, 100, 125, 126).

KF'li adölesan ve erişkinlerde görülen klinik bulgular Tablo 7'de özetlenmiştir.

2.5. Kistik Fibroziste Mikrobiyoloji

KF'te görülen solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla polimikrobiyaldir. Hastalarda erken yaşlarda en sık *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* ile ve ilerleyen dönemlerde *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu enfeksiyonlar görülür. Diğer bir gram negatif bakteri olan *Burkholderia cepacia* kompleks ile olan enfeksiyonlar özellikle hızlı pulmoner bozulma ile gidebilir ve mortalite ile sonuçlanabilir. Respiratuar sinsityal virus (RSV), influenza virusu ve Aspergillus fumigatus ise bu mikroorganizmaların ardından ikinci derecede öneme sahip olan mikroorganizmalardır. Non-tüberküloz mikobakteriler, Stenotrophomonas maltophilia ve Achromobacter xylosoxidans ise KF hastalarında son yıllarda artan sıklıkta izole edilen mikroorganizmalardır.

Farklı mikroorganizmalar arasında sinerjistik veya antagonistik etkileşim olabilmektedir. Örneğin; hastalığın erken döneminde gelişen *S. aureus* kolonizasyon veya enfeksiyonlarının solunum yollarını *P. aeruginosa*'ya duyarlı hale getirdiği kabul edilen bir durumdur (8, 127-131).

2.5.1. ***Staphylococcus aureus***

Sıklıkla KF hastalarının solunum yolu örneklerinden ilk izole edilen patojen olan *S. aureus* 10 yaşın üzerindeki vakaların yaklaşık yarısında saptanan bir bakteridir. *S. aureus*'a bağlı mortalite ve morbidite yüksek değildir; ancak solunum yollarında oluşturduğu hasar ile *P. aeruginosa*'nın kolonize olmasını kolaylaştırdığına yönelik görüşler nedeniyle KF hastalarında *S. aureus*'un eradikasyonu önerilmektedir (129, 132, 133).

Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ile kolonizasyon ve enfeksiyon oranı artış göstermektedir. Merkezlere göre oranlar farklılık göstermekle beraber, %23'e varan oranlar bildirilmektedir (134). Geçici MRSA üremelerinin solunum fonksiyonları üzerine belirgin etkisi olmadığı, kronik MRSA enfeksiyonlarının ise solunum fonksiyonlarını bozduğu gösterilenler arasındadır.

2.5.2. ***Pseudomonas aeruginosa***

KF'te solunum yollarında hastalığa yol açan en önemli patojen *P. aeruginosa*'dır. İlk dönemlerde mukoid olmayan tiplerle geçici kolonizasyon gerçekleşir. Bu tipler pek çok antibiyotiğe duyarlıdır. Tedavi edilmeyen hastalarda ilerleyen dönemlerde geçici kolonizasyonun yerini, aljinat örtüsü ile kaplı mukoid koloniler ile oluşan kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonları alır. Mukoid suşun saptanması enfeksiyonun kronikleştiğinin en önemli göstergelerindendir (128, 131). *P. aeruginosa* kolonileri bu örtü ile immün sistem ve antibiyotiklerin etkilerinden korunur. Mukus plakları içerisindeki hipoksik ortam bakterilerin epitele yapışmasını kolaylaştırır ve doğal immün sistemi baskılar. KF hastalarının solunum yollarında var olan inflamatuar hadiseler sonucu ortaya çıkan oksijen radikallerinin bakteri genomunda mutasyonlara yol açarak aljinat sentezini indüklediği gösterilmiştir. Yine kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu, devamlı olarak enfeksiyon ve inflamasyon kaskadını harekete geçirerek solunum yollarında toplanan immün sistem hücrelerinden çeşitli maddelerin salınmasına yol açar. Ortamda bulunan nötrofillerden toksinler ve elastaz gibi proteazlar salınır. Elastaz dokudaki elastini, immünglobulinleri ve komplemanı

parçalar. Solunum yollarında toplanmış olan çok sayıdaki nötrofilin ölmesi sonucu hücre içi içerikler ve DNA molekülleri ortama salınır ve balgamın viskozitesinin artmasına katkıda bulunur. Bu kısır döngü ile doku hasarı gittikçe artar ve sonuçta akciğerlerde bronşektazi ve fibrozis oluşur (135). Bu nedenle bakterinin solunum yollarına ilk yerleştiği zaman, henüz mukoid koloniler oluşturmadan izole edilerek eradike edilmesi oldukça önemlidir.

2.5.3. *Burkholderia cepacia* kompleks

KF hastalığının daha geç dönemlerinde hastaların solunum yollarından izole edilen gram negatif bir bakteridir. Özellikle hızlı pulmoner bozulma ve mortalite ile seyredebilir. Bu kompleks içerisinde yaklaşık 10 farklı genomovar bulunmaktadır ve *B. multivorans* (genomovar II) ve *B. cenocepacia* (genomovar III) hastalığa yol açan en sık iki türdür. *B. cenocepacia* aşırı inflamatuar yanıtın olduğu ve ciddi mortalitesi olan bir tablo olan 'cepacia sendromu'na yol açabilmektedir (130, 136).

B. cepacia prevelansı genellikle %10'un altındadır. Bu komplekste yer alan türler genellikle çoklu antibiyotik direncine sahiptirler ve hastadan hastaya kolayca geçebilmektedirler (137).

Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans, Pandora apista ve *Ralstonia pickettii* gibi bazı mikroorganizmalar da KF hastalarında enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Özellikle düşük virulansa sahip olan *S. maltophilia* özellikle immun sistem baskılanması olan hastalarda ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara yol açabilmektedir (8, 128).

2.5.4. Non-tüberküloz mikobakteriler (NTM)

NTM genellikle daha ileri yaşlardaki KF hastalarında etken olarak saptanmaktadır. Özellikle Mycobacterium abscessus ve Mycobacterium avium intracellulare ile enfeksiyonlar görülebilmektedir. M. abscessus ilerleyici akciğer hastalığına neden

olabilir. NTM kültürünün bir kez pozitif saptanması hastanın klinik gidişinin bozulacağı veya hastada mikobakteriyel enfeksiyona yönelik bir patoloji gelişeceği söylenemez. Öte yandan NTM açısından birkaç kez kültür pozitifliği olan ve balgam yaymasında aside dirençli basil görülen hastalarda klinik olarak anlamlı NTM enfeksiyonu gelişmesi daha muhtemeldir (128, 138).

2.5.5. Fungal etkenler

KF hastalarının yaklaşık %40-60'ının solunum yollarından Aspergillus fumigatus, %75-90'ından ise Candida albicans izole edilmektedir. Scedosporium türlerinin izolasyon oranları da tanı yöntemlerindeki ilerlemeler ile artmaktadır. Sık antibiyotik kullanımı KF hastalarında mantarların kolonize olmasını kolaylaştırmaktadır (128, 139).

Aspergillus'a bağlı en sık görülen hastalık tablosu, bir immüno-patolojik reaksiyon olan alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) tablosudur. Farklı yayınlarda KF hastalarında ABPA görülme oranı %1-15 aralığında bildirilmiştir. ABPA'nın erken tanı ve tedavisi akciğer hasarını önlemek açısından büyük önem taşımaktadır (140).

A. fumagatus'un haricinde A. terreus, Scedosporium apiospermum, Scedosporium profilicans ve Exophiala dermatitidis gibi diğer mantarlar da KF hastalarının solunum yollarında kronik kolonizasyona neden olabilmektedir. Hastalarda yoğun antibiyotik kullanımı nedeniyle Candida türleri ile mukozal kolonizasyon da sık rastlanan bir durumdur. Filamentöz mantarlar ile kolonizasyonun kolak inflamatuar yanıtı arttırabileceği ve bunun da akciğer fonksiyonlarını kötüleştirebileceği ifade edilmekle beraber fungal kolonizasyonun KF'te solunum yolu hastalığı üzerine olan etkileri henüz tartışmalıdır (128, 141).

2.5.6. Viral etkenler

Solunumsal virüslerinin hepsi KF hastalarında solunum yolu şikayetlerine neden olabilmekle birlikte, RSV ve influenza virüsleri klinik etkileri açısından önem taşımaktadır. Viral enfekiyonlar sonrasında bakterilerin, özellikle de *P. aeruginosa*'nın solunum yollarına yerleşmesi kolaylaşmaktadır (142).

2.6. Tanı ve Tanıda Kullanılan Yöntemler

KF hastalarının yaklaşık %10'u mekonyum ileusu ile doğarak tanı almaktadır. Diğer bir önemli kısım da erken bebeklik dönemindeyken tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları ve malnutrisyonla veya ikisi ile beraber tanı alır. Tuz kaybı kliniği saptanıp tetkikler sonucu KF tanısı konan hastalar da mevcuttur. Daha hafif klinik tablo oluşturan mutasyonlara sahip olan hastalar adölesan ve erişkin dönemde tanı alabilmektedir.

Klasik KF tanısı hastalığın klinik bulgularının yanında terde klor değerinin 60 mmol/L'nin üzerinde olması ve iki KFTR mutasyonunun olması ile konulur. İki tane KF'e neden olan mutasyon saptanmamazsa ter testi tekrar edilir. Hafif mutasyon taşıyan hastalarda sınırda ter testi değerleri olabilir. 6 aydan küçük bebeklerde 30-59 mmol/L; daha büyüklerde 40-59 mmol/L ter testi sonuçları sınırda değerler olarak kabul edilmektedir. 6 aylıktan büyük bir çocukta ter testi 40 mm/L'nin altında saptandığında, bu çocukta KF hastalığı var olma olasılığı düüşüktür. Ancak 2 tane KF'e neden olan mutasyon saptanırsa bu hastalara KF tanısı konulur.

KF tanısına yönelik Avrupa KF Derneği ve Amerika KF Vakfı'nın yayınlamış olduğu rehberler bulunmaktadır. KF düşündüren klinik bulguları olan hastalarda, bu bulgular ile birlikte ter testi ve genetik testlerin birarada kullanılması ile tanı konulur. Tablo 8'de tanı basamakları verilmiştir (88, 93, 125).

2011 yılında Türk Toraks Derneği tarafından yayınlanan Kistik Fibrozis Tanı Tedavi Rehberi'nde belirtilmiş olan, KF klinik bulgularıyla veya pozitif aile öyküsü

nedeniyle başvuran kişilerde izlenmesi gereken tedavi algoritması Şekil 2'de verilmiştir (5).

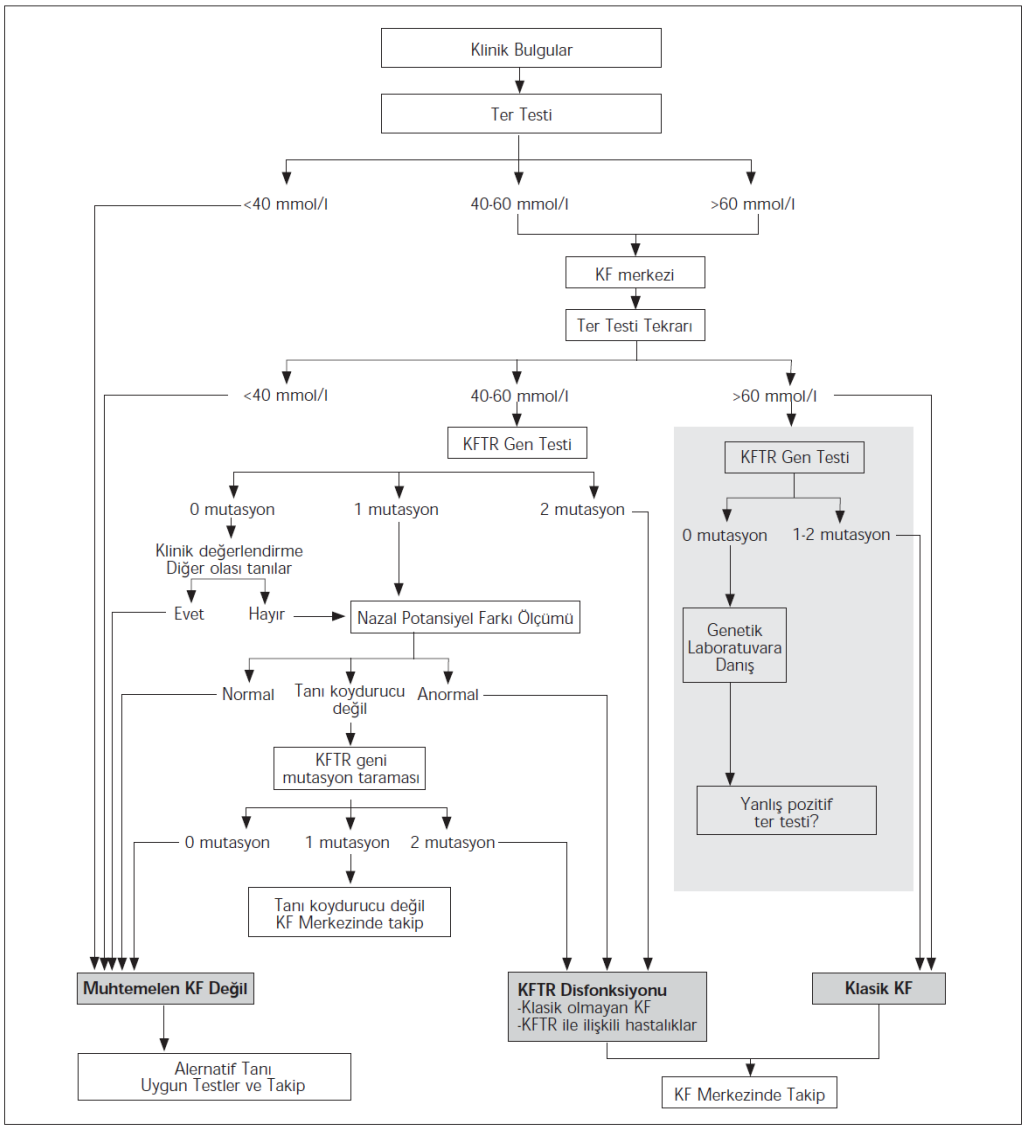
Tablo 8. Kistik fibroziste tanı

KF hastalığına ait klinik bulgular
Veya
KF olan kardeş öyküsü
Veya
Yenidoğan tarama testi pozitifliği
+
Farklı günlerde yapılan iki ≥60 mEq/L ter testi sonucu
Veya
KF'e ait 2 mutasyonun gösterilmesi
Veya
KF ile uyumlu nazal potansiyel fark ölçümü

Son yıllarda KF hastalığının tüm özelliklerini göstermeyen hastalar tanımlanmıştır. Bu gruptaki hastalar atipik KF, non-klasik KF veya KF ilişkili metabolik sendrom olarak adalandırılmaktadır. Tüm KF hastalarının yaklaşık %2 kadarını oluşturur. Bu gruptaki hastalarda genellikle tek bir organ tutulumu vardır. Ter testleri sınırda veya normal olabilir. Mutasyon analizinin genişliğine göre KFTR mutasyonu tanımlanamayabilir, tek taraflı mutasyon tanımlanabilir veya iki taraflı mutasyon tanımlandığında bu mutasyonlardan birisi KFTR'nin kısmen de olsa işlev gördüğü hafif grupta olabilir (143).

2.6.1. Prenatal tanı

Korion villus örneklemesi veya amniosentez ile elde edilen fetal hücrelerde yapılan genetik çalışmalar ile fetüs KF açısından araştırılabilir. Özellikle aile öyküsünde KF hastalığı bulunan ebeveynlerin prenatal tanı konusunda bilgilendirilmesi ve gerekli desteğin sağlanması önemlidir (144).



Şekil 2. KF tanı algoritması

2.6.2. <u>Yenidoğan tarama programı</u>

Birçok ülkede KF için yenidoğan taraması yapılması, son yıllarda KF açısından gerçekleşen en önemli gelişmelerden biridir. Erken dönemde yenidoğan taramaları ile tanı alan hastaların büyüme gelişmelerinin ve akciğer fonksiyonlarının daha iyi olduğuna yönelik veriler mevcut olması yenidoğan taram testinin önemine işaret etmektedir. Ülkemizde de 1 Ocak 2015 tarihinden itibaren yapılmakta olan KF

yenidoğan tarama testi, çok çok pahalı olmayan topuk kanında immünreaktif tripsinojen (IRT) analizine dayanmaktadır (145).

Pankreas kanallarının tıkanması pankreatik enzimlerin kan dolaşımına karışmasına yol açar ve KF'li yenidoğanların serumların IRT yüksek bulunması yenidoğan tarama testinin dayandığı prensiptir. Pankreas ilişkili protein (PAP) de son yıllarda bazı ülkelerde tarama testinde kullanılmaktadır.

Sağlıklı yenidoğanlarda da IRT yüksek bulunabilir. IRT değerleri KF'li bebeklerde birkaç ay yüksek kalırken, yanlış pozitif pozitif sonuçlar birkaç haftada normale döner. Duyarlılığı arttırmak için IRT'nin yüksek saptandığı bebeklerde IRT testi tekrar yapılmaktadır. İkinci IRT testi yerine mutasyon analizine bakan merkezler de vardır (88, 125).

2.6.3. Ter testi

KF tanısında altın standart olan ter testi, ilk defa 1959 yılında tanımlanmıştır. Klor transportunun bozuk olması sonucu distal ter kanallarından sodyum ve klorun geri emilimi bozulur, bunun sonucunda terde klor ile sodyum düzeyleri yüksek bulunur. Pilokarpin iyontoferez yöntemi ile uyarılmış ter bezlerinden elde edilen terde klor ölçümü KF'te birincil tanı testidir (146).

Ter, Gibson Cooke veya Macroduct yöntemi ile toplanır. Her iki metodda da ön kola 5 Mv'luk elektrik akımı verilir ve pilokarpin iyontoforeziyle ter stimüle edilir. Stimüle edilen ter, Gibson Cooke yönteminde bir pedde; Macroduct yönteminde ise konkav plastik disk şeklindeki kapiller tüpte toplanır. Toplanan terin içindeki klor miktarı ölçülür (144).

Tipik KF klinik bulguları olan hastaların büyük bir kısmında ter testi tanı koydurucudur. Atipik klinik bulguları olan hastalarda ise tanı açısından yeterli olmayabilir ve genetik testlerle KF tanısı konan ve ter testi normal saptanan hastalar

da nadir de olsa vardır. Ter testinin yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlanmasına neden olabilen durumlar Tablo 9'da verilmiştir (93).

Tablo 9. Ter testini yanlış pozitif veya yanlış negatif yapan nedenler

Yanlış pozitifliğe neden olan durumlar	**Yanlış negatifliğe neden olan durumlar**
• Malnutrisyon • Atopik dermatit, egzema • Konjenital adrenal hiperplazi • Adrenal yetmezlik • Hipotiroidizm • Panhipopituitarizm • Klinefelter sendromu • Otonomik disfonksiyon • Tip 1 glikojen depo hastalığı • Mukopolisakkaridoz • Ektodermal displazi • Fukosidozis • Yanlış ter testi uygulaması	• Periferik ödem • Hipoproteinemi • Dehidratasyon ve hipokloremi • Yetersiz miktarda toplanan ter • Bazı KF mutasyonlarını taşıyan hastalarda ter testi negatif olabilir

Doğum sonrası ilk 24 saatte ter elektrolit düzeyleri geçici olarak yüksektir ve ilk 1 haftalık dönemden sonra normal seviyelere düşer. Ter testi vücut ağırlığı 3 kg'ın üzerinde ve 2 haftadan daha büyük olan ve dehidrastasyon bulguları olmayan bebeklere uygulanabilir. Ödemi ve sistemik hastalığı olan ve kortikosteroid kullanmakta olan hatalarda ter testinin yapılması ertelenmelidir.

Altı aylıktan küçük çocuklarda 29 mmol/L ve altındaki ter klor değerleri normal olarak kabul edilir. 6 aylıktan büyük çocuklarda terdeki klor konsantrasyonunun 60 mmol/L üzerinde olması KF için tanı koydurucudur ve bu değerin 40 mmol/L altında olması durumunda KF hastalığı düşük olasılıklıdır. 40 ve 60 mmol/L arasındaki değerler atipik KF hastalarında görülebilir. Bu değerler

arasında testin tekrar edilmesi uygundur. Ter klor düzeyinin 160 mmol/L üzerinde olması fizyolojik değildir ve test tekrarlanmalıdır (5).

2.6.4. Nazal potansiyel fark ölçümü

KF hastalarında solunum yolu ve intestinal sistem epitelinde transepitelyal bir potansiyel fark vardır. Nazal epitel hücrelerine topikal olarak uygulanan amilorid (bir sodyum transport inhibitörü) uygulandığı zaman mevcut olan fark daha da artarken; isoproterenol gibi beta adrenerjik agonist uygulanması sonrasında ise voltaj farkı ortadan kalkar. Özellikle terde klor düzeyleri sınırda veya düşük voltaj olan vakalarda tanı için önemli bir testtir (147).

2.6.5. Mutasyon analizi

KFTR mutasyonlarının genetik analiz ile gösterilmesiyle tanı önemli oranda kesinleşir. KFTR geninde günümüze kadar 2 binden fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır. Klinik uygulamada bütün bu mutasyonların her hastada bakılması mümkün değildir. Bu nedenle her toplum kendi bölgesinde görülen en sık mutasyonlara göre oluşturulan bir paneli taramada kullanmaktadır. Birçok farklı teknik birlikte kullanılsa dahi KF hastalarının %1-5'inde iki mutasyona sahip allel gösterilemez. Sekans analizi ile mutasyonu bilinmeyen hastalarda da mutasyon araştırması yapılabilir. Klinik bulguları uyumlu olan hastalarda iki KFTR mutasyonunun gösterilmesi ile tanı doğrulanmakta iken, mutasyon tespit edilememesi hastalığı ekarte ettirmemektedir. Yine nadir de olsa KF mutasyonlarını taşıdığı halde, KF bulguları göstermeyen hastalar da olabilmektedir. KF fenotipi, KFTR genotipinden ve diğer çevresel ve genetik faktörlerden etkilenmektedir. Genel olarak I, II ve III. grup mutasyonları taşıyan hastalar, grup IV ve V mutasyon taşıyanlara göre daha ağır seyir gösterirler (87, 88, 125, 148).

2.6.6. Pankreatik fonksiyonlar

Pankreas fonksiyon bozukluğu KF hastalarının büyük çoğunluğunda vardır. Pankreasın ekzokrin fonksiyonlarının %2'nin altına düştüğü durumlarda hastalarda pankreatik yetmezlik ve yağ malabsorpsiyonu görülür. KF genotipi ile pankreatik yetmezlik arasında belirgin bir korelasyon mevcuttur. I, II ve III. grup mutasyon taşıyan hastalarda pankreas yetmezliği sık görülürken, IV ve V. grup mutasyona sahip hastalarda pankreas fonksiyonları sıklıkla normaldir. IV ve V. grup mutasyonlar ilk 3 gruptan bir mutasyonla birlikteyse pankreas fonksiyonları yine genellikle normaldir. Pankreas yetmezliğinin gösterilmesinde dışkıda kimotripsin ve pankreasa spesifik elastaz tanıya yardımcı olan testlerdir. Tanıda pankreas fonksiyonları normal olan hastalarda ileriki yıllarda pankreatik yetmezlik gelişebilir. Tekrarlayan akut pankreatit atakları, pankreas yetmezliği olmayan hastalarda pankreatik yetmezliğe yol açabilir (148, 149).

2.7. Tedavi

KF tanısı konulduktan sonra hastanın bazal değerlendirmeleri yapılmalı, akciğer tutulumu netleştirilmeli, hasta ve ebeveynlere gerekli bilgi ve eğitim verilmeli ve tedavi planlaması yapılmalı. Hastanın yaşına bağlı olarak 1-3 ayda bir kontrol değerlendirme planlanmalıdır. Her vizitte son vizitten sonraki döneme ait öykü alınmalı ve fizik muayene tekrarlanmalıdır. Kültür ve antibiyotik duyarlılık testi için balgam örneği, eğer bu alınamıyorsa zorlu öksürük sırasında veya sonrasında alt faringeal yayma örneği alınmalıdır. Şiddetli olmayan akciğer enfeksiyonunun neden olduğu geri dönüşümsüz akciğer fonksiyon kaybı akut belirtiler olmaksızın sinsi bir şekilde gerçekleşebildiği için ayrıntılı bir pulmoner öykü alınması önemlidir. Hastaları dirençli mikroorganizmalara maruziyetten korumak da önemli bir husustur. Bu nedenle gerekli izolasyon önlemleri alınmalı ve tedavide kullanılan inhalasyon cihazları dikkatli bir şekilde sterilize edilmelidir. Multidisipliner bakım ekibi olarak bir hemşire, solunum terapisti, sosyal görevli, diyetisyen ve psikolog hastayı düzenli değerlendirmelidir (150).

KF hastalarının sekresyonları yeterli düzeyde hidrate olamadığı için erken çocukluk döneminde, özellikle sıcak havalarda ve akut gastroenterit sırasında oral hidrasyona dikkat edilmesi solunum yollarındaki sekresyonların temizlenmesi ile ilgili komplikasyonları engelleyecektir. Dehidratasyon varlığından intravenöz sıvı tedavisi erkenden başlanmalıdır (150).

Tablo 10. KF tedavisi sırasında görülebilecek komplikasyonlar

Komplikasyon	**İlaç**
Gastrointestinal kanama	İbuprofen
Hiperglisemi	Kortikosteroidler (sistemik)
Büyüme geriliği	Kortikosteroidler (sistemik, inhaler)
Renal disfonksiyon:	
Tübüler	Aminoglikozidler
İnterstisyel nefrit	Semisentetik penisilinler, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID)
İşitme kaybı, vestibüler disfonksiyon	Aminoglikozidler
Periferik nöropati veya optik atrofi	Kloramfenikol (uzun süreli kullanımda)
Hipomagnezemi	Aminoglikozidler
Hiperürisemi, kolonik striktür	Pankreatik ekstreler (çok fazla dozlarda)
Guatr	İyot içeren ekspektoranlar
Jinekomasti	Spironalakton
Enamel hipoplazisi veya boyanması	Tetrasiklinler (8 yaşından önce kullanıldığında)

Tedavinin esas bileşenleri pulmoner ve nutrisyonel tedavidir. Tedavinin amacı ise uzun dönemde stabil bir durum sağlamaktır. Hastaların çoğunda aralıklı değerlendirme ve evde uygulanacak tedavi programının ayarlanmasıyla bu amaca ulaşılmaktadır. Buna karşın, bazı çocuklarda epizodik akut veya ilerleyen düşük dereceli kronik akciğer enfeksiyonları görülmektedir. Bu hastalarda yoğun inhalasyon ve göğüs fizyoterapisi ile intravenöz antibiyotik kullanımı gereklidir. Tedavinin amacı hastayı önceki pulmoner ve fonksiyonel durumuna getirmektir.

Tedavide ilaçlar yoğun olarak kullanıldığı için iyatrojenik problemler de sıklıka yaşanmaktadır. Tedavi ile oluşabilecek olası komplikasyonlar Tablo 10'da verilmiştir (150).

2.7.1. Solunum sistemine yönelik tedaviler

Solunum sistemine yönelik tedavilerin ana amacı akciğerleri sekresyonlardan temizlemek ve infeksiyonları kontrol altına almaktır. Böylece akciğerlerde oluşan hasar minimalize edilmeye çalışılır. Eğer hasta iyiye gitmiyorsa potansiyel olarak faydalı her tedavi yöntemi ele alınmalıdır (150).

2.7.1.1. Antibiyotik tedavisi

Antibiyotikler, solunum sistemi enfeksiyonlarını kontrol altına almak ve akciğer hasarının ilerlemesini geciktirmek için düzenlenen tedavinin temelini oluşturur. KF hastalarında klinik ve etken durumlarına göre antibiyotikler oral, parenteral ve inhalasyon yolları ile kullanılabilir.

Mikroorganizmaların duyarlı oldukları antibiyotiklere direnç kazanmaları KF hastalarının tedavilerinde de sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle direnç gelişimini mümkün olduğunca engellemek için antibiyotik tedavilerinin kombine olarak kullanılması önerilir. KF hastalarının hem vücutlarında yağ oranı daha azdır hem de birçok antibiyotik için klirens hızları diğer bireylerden daha hızlı olduğundan, bazı antibiyotikler için uygulanan dozlar, minör enfeksiyonlar için önerilen dozların 2-3 katı olmalıdır. Ayrıca, birçok antimikrobiyalin solunum sistemi sekresyonlarında etkin dozlarına ulaşılması zordur (11, 150, 151).

KF hastalarında inhale antibiyotikler uzun zamandan beri kullanılmaktadır. İnhale antibiyotiklerin sistemik yan etkilerinin daha az olması en önemli avantajlarından biridir. İnhalasyon yoluyla sıklıkla aminoglikozid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Tobramisin ve kolistin (polimiksin grubu bir

antibiyotiktir) en sık kullanılan inhale antibiyotiklerdendir ve kuru toz inhaler formları da geliştirilmiştir (11, 151). Son yıllarda levofloksasin, siprofloksasin, lipozomal siprofloksasin, lipozomal amikasin ve fosfomisin-tobramisin gibi antibiyotiklerin inhalasyon formları geliştirilmektedir. Nebülizasyon yoluyla kullanılan antibiyotiklerin etkinlik sağlayabilmeleri için önerilen tip jet nebülizatörler ile kullanılmaları gerekmektedir. İnhale antibiyotiklerin kullanımı sırasında öksürük, göğüste sıkışma hissi ve bronkokonstrüksiyon görülebilir. İnhalasyon öncesi inhale beta agonist kullanımı bronkokonstrüksiyonu önleyebilir. Uzun dönemli kullanım sonucunda antibiyotik direnci gelişebilir. İnhale aminoglikozid uygulanan hastalarda nadiren ototoksisite ve nefrotoksisite bildirilmiştir (151).

2.7.1.2. Profilaktik antibiyotik tedavisi

Profilaktik antibiyotik tedavisi ile küçük yaştaki KF hastalarının, genellikle 2-3 yaşına kadar, *S. aureus*'a karşı korunmaları amaçlanmaktadır. Sıklıkla sefalosporin grubu antibiyotikler veya flukloksasin ile profilaksi sağlanmaktadır (152). Profilaktik antibiyoterapinin yararlarına yönelik az sayıda yayın mevcuttur ve özellikle sefalosporinler ile yapılan profilaksinin bilhassa *P. aeruginosa* kolonizasyonunu arttırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır (153).

'Erken eradikasyon tedavisi' ile ise ilk bakteri izolasyonu sonrasında erken ve etkin antibiyotik tedavisi ile akciğerde yerleşen mikroorganizmayı eradike etmek amaçlanmaktadır. Özellikle *pseudomonas* gibi kronik kolonize olan etkenlerin kolonizasyon süresini erteleyen önemli bir yaklaşımdır. Erken dönemlerde sayıca az miktardaki henüz non-mukoid ve biofilm oluşturmamış suşlara yönelik etkin antibiyotik tedavisi ile *P. aeruginosa* solunum yollarından temizlenebilir. Bu eradikasyona yönelik tedavi kombinasyonları açısından klinikler arasında farklı yaklaşımlar mevcuttur (131). Özellikle klinik bulguların da eşlik ettiği ilk *P. aeruginosa* saptanması durumunda başlangıçta 2 hafta intravenöz beta-laktam+aminoglikozid kombinasyonu; sonrasında da 2-3 ay süreyle inhale tobramisin ve/veya siprofloksasin tedavisi kullanılan tedavi yöntemlerindendir (154).

ELITE ve EPIC olarak adlandırılan çalışmalar sonucunda, 28 gün inhale tobramisin kullanımı sıklıkla önerilen tedavi yaklaşımlarından biri olmuştur (155, 156).

2.7.1.3. Akut pulmoner alevlenme ve tedavisi

Nefes darlığı, egzersiz toleransında azalma, öksürük süresinde ve sıklığında artış, balgam miktarında artış ve renginde değişiklik, akciğerlerde doluluk hissinde artış ve iştahta azalma gibi semptomlar ile solunum sayısında artış, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, yeni dinleme bulguları, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, ateş, kilo kaybı, lökositoz ve akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyonlar gibi bulgular; KF hastalarında akut pulmoner alevlenmeye işaret eder (157). Eğer etken izole edilebildiyse antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre tedavi seçilmelidir. Ampirik tedavide ise KF hastalarında sık görülen etkenler göz önünde bulundurularak antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Seçilen antibiyoterapi genellikle en az 2 hafta uygulanır. Antibiyotik tedavisinin yanında göğüs fizyoterapisi ve klinik gereklilik durumunda uygulanacak olan bronkodilatatör tedavi, akut pulmoner alevlenme tedavisinin önemli basamaklarındandır (93, 157).

2011 yılında Türk Toraks Derneği tarafından yayınlanan Kistik Fibrozis Tanı Tedavi Rehberi'ne göre en sık saptanan etkenlere göre önerilen tedavi yaklaşımları şu şekildedir (5):

***S. aureus*:** Küçük yaştaki hastalar sıklıkla *S. aureus* ile enfektedirler. *S. aureus* kaynaklı hafif enfeksiyonlar genellikle oral antibiyotikler ile tedavi edilebilir. Sefazolin, flukloksasilin, nafsilin, fusidik asit, klindamisin etkili antibiyotiklerdir. Tedavi süresi atağın şiddetine göre 2-4 hafta kadardır. MRSA'nın etken olduğu durumlarda vankomisin, teikoplanin veya linezolid kullanılabilir. MRSA taşıyıcılığını azaltmak için, MRSA üreyen hastalarda antibiyoterapiye ek olarak hastaların burunlarına %2'lik mupisrosin pomat uygulanması ve cildin antiseptik deterjanlar ile yıkanması önerilmektedir.

***H. influenza*:** Okul çağındaki KF hastalarında daha sık etkendir. Enfeksiyon genellikle kapsülsüz formları ile olduğundan aşı koruyucu değildir. Amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim aksetil, azitromisin, klaritromisin tedavide etkin antibiyotiklerdir. Ağır pulmoner alevlenme durumları dışında genellikle oral antibiyotikler ile tedavi edilirler. Kliniğin şiddetine göre tedavi süresi 2-4 hafta kadardır.

***P. aeruginosa*:** Hafif klinik tablo varlığında, *P. aeruginosa* üremesine yönelik siprofloksasin gibi oral kinolonlar, inhale tobramisin veya kolistin ile beraber kullanılabilir. Kombine antibiyotereapi tercih edilir. Pseudomonas'a karşı en geniş spektrumlu oral antibiyotik olan kinolonlar gerekli durumlarda küçük yaşlardaki KF hastalarında da kullanılmaktadır ve şu ana kadarki çalışmalarda büyüyen kıkırdak dokusu üzerine olumsuz etkileri gösterilememiştir. Daha ağır klinik tablolarda intravenöz kombine antibiyoterapi tercih edilmelidir. Pseudomonas tedavisinde beta laktam grubu antibiyotikler ile aminoglikozidlerin kombinasyonu genellikle ilk tercihtir. Tedavi süresi klinik durumun şiddetine göre 2-4 hafta kadardır.

***B. cepacia*:** Tedavide sıklıkla meropenem ile kloramfenikol, seftazidim veya aminoglikozid kombinasyonları kullanılır. Direnç varlığında üçlü ilaç rejimi tercih edilir.

***S. maltophilia*:** Trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, minosiklin, siprofloksasin, imipenem veya meropenem kombinasyonları kullanılır.

***A. xylooxidans*:** Trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, minosiklin, siprofloksasin, imipenem veya meropenem kombinasyonları kullanılır.

Tüberküloz dışı mikobakteriler (NTM): Mycobacterium avium kompleks (MAC), KF hastalarında en sık görülen NTM'dir. M. abscessus enfeksiyonları daha nadir olarak görülür. Tanı konulması genellikle zordur. Klinik bulguların yanında balgamda 3 kere NTM üremesi saptanması, solunum fonksiyon testlerinde azalma olması, bilgisayarlı tomografilerde yeni bulgular olması ve buna neden olabilecek diğer mikroorganizmaların dışlanması ile tanı konulur. MAC tedavisinde makrolitler

(klaritromisin veya azitromisin), rifampisin ve etambutol ile 3'lü tedavi önerilir. M. abscessus enfeksiyonu ise intravenöz amikasin, klaritromisin ve karbapenem (imipenem, meropenem) veya sefoksitin kombine tedavisi ile başlangıçta en az 4 hafta tedavi edilir. Devam tedavisi ise nebülize amikasin, oral klaritromisin ve mikobakterinin duyarlı olduğu bir başka antimikrobiyal kombinasyonu olarak düzenlenir. İntravenöz tedaviye ara ara devam edilmesi gerekebilir.

Mantarlar: Aspergillus genellikle ABPA tablosuna neden olur. İnvazif Aspergillozis ve Aspergilloma gibi klinik tablolar ise daha nadir görülür. Tedavide klinik tablonun şiddetine göre oral ıtrakonazol, intravenöz amphotherisin B, vorikonazol, kaspofungin kullanılabilir. Candida enfeksiyonlarında flukonazol, amphotherisin B, kaspofungin kullanılabilir.

Virüsler: Virüsler özellikle küçük yaşlardaki KF hastalarında akut pulmoner alevlenmeye neden olabilirler. Viral enfeksiyonlar KF hastalarında sağlıklı çocuklara göre daha fazla alt solunum yolu bulgularına neden olurlar. Çoğunlukla destek tedavisi dışında özel bir tedaviye ihtiyaç duyulmazken, ağır enfeksiyonlarda antiviral tedaviler gerekebilir. Ağır RSV enfeksiyonlarında ribavirin kullanılabilir. RSV profilaksisi amacıyla bir monoklonal antikor olan 'palivizumab' kullanılabilmektedir. İnfluenza ağır akciğer enfeksiyonuna yol açabilir. Yıllık influenza aşısı KF hastlarına önerilmektedir. İnfluenza tedavisinde oseltamivir kullanılabilir.

2.7.1.4. Kronik kolonizasyon tedavisi

Hastalardan aralıklı olarak alınan örneklerde aynı mikroorganizmanın 6 ay veya daha fazla süre ile elde edilmesi durumu, KF hastalarında kronik kolonizasyon olarak tanımlanır. Tanı amaçlı presipitan antikorları kullanan kliniklerdeiki anti-pseudomonas presipitan antikorun varlığı da kronik kolonizasyon olarak tanımlanmaktadır (158). KF'li bebeklerde %15-20, çocuklarda %30-40, adölesanlarda %60, yetişkinlerde %80 oranında *P. aeruginosa* ile kronik kolonizasyon gelişir (159).

KF hastalarının akciğerlerindeki kronik *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve MRSA kolonizasyonlarının erken ve yoğun antibiyotik tedavisi ile akciğer hasarının azaldığı ve beklenen yaşam süresinin arttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (4, 160). Bu hastalara, semptom varlığından bağımsız olarak, inflamasyonu azaltmak ve solunum fonksiyonlarındaki bozulmayı önlemek için tedavi uygulanmaktadır. Kronik kolonizasyon tedavisinin en önemli sakıncası olası antibiyotik direnç gelişimidir.

Kronik kolonizasyon tedavisinde sıklıkla inhale antibiyotikler tercih edilmektedir. İnhale tobramisinin bakteri yoğunluğunu ve hastaneye yatış gereksinimini azalttığı ve solunum fonksiyonlarında %10'luk düzelme sağladığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Toksisite ihmal edilebilir düzeylerdedir (150, 161). Günümüzde sıklıkla uygulanan tedavi rejimi; inhale tobramisin formlarının günde 2 kere 300 mg olarak uygulanması ve bir ay kullanılıp, bir ay ara verilmesi şeklindedir. Kolistin ve aztreonam da günümüzde inhale olarak kullanılan diğer antibiyotiklerdir. İnhale kolistine bağlı bronkospazm görülebilir (150, 162, 163). Bazı Avrupa ülkelerinde kronik *P. aeruginosa* tedavisi için 3 ayda bir, 2 hafta süreli intravenöz antibiyottik tedavisi uygulanmaktadır (164).

Kronik MRSA kolonizasyonunda ise inhale vankomisin ve uzun süreli oral sodyum fusidat ve rifampisin kombinasyonları kullanılan tedavi rejimlerindendir (165)

2.7.1.5. Makrolit tedavisi

Makrolit grubu antibiyotikler immünmodülatör etkileri ile inflamasyonu azaltmaları nedeniyle son yıllarda KF tedavisinde kullanılmaktadır. Kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan KF hastalarında, vücut ağırlığı 15 kg'dan daha az olan hastalarda 10 mg/kg/gün; 15-40 kg aralığında olan hastalarda 250 mg/gün ve 40 kg'dan fazla olan hastalarda 500 mg/gün azitromisin tedavisinin her gün veya haftada 3 gün uygulanması önerilen tedavi rejimleridir. Yapılan çalışmalarda 6 aylık tedavi sonrası klinik bulgularda düzelmenin yanında, solunum fonksiyon testlerinde de plaseboya göre anlamlı düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Olası makrolit direnci de tedavi sonrası görülebilen olumsuz etkilerdendir (166, 167).

2.7.1.6. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) tedavisi

Normalden daha fazla inflamatuar yanıtın görüldüğü ABPA tedavisindeki ana amaç; kortikosteroidler ile inflmatuar yanıtı bastırmak ve antifungal tedaviler ile antijeni azaltmaya çalışmaktır. Tedavi başlangıcında oral prednizolon 0.5-1 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) dozunda başlanır. 1-2 hafta sonra aynı doz gün aşırı olarak uygulanır ve bu şekilde 1-2 hafta daha tedaviye devam edilir. Sonrasında klinik bulgular, spesifik IgE düzeyi, SFT ve akciğer grafisi bulguları değerlendirilerek doz azaltma yoluna gidilir. Genellikle 2-3 aylık tedavi süresi önerilmektedir. Itrakonazol tedavisinin özellikle yüksek doz steroid ihtiyacı olan hastalarda steroid ihtiyacını, atak sıklığını, semptomları, akciğerdeki inflamasyon ve infiltrasyonu azalttığına yönelik birçok çalışma vardır (168). Oral kortikosteroid tedavisine yeterli yanıt vermeyen hastalarda aylık pulse metilprednizolon tedavileri, anti-IgE tedavisi, inhale amphotherisin B, itrakonazol yerine de vorikonazol tedavileri denenebilen alternatif yöntemlerdir (169).

2.7.1.7. Bronkodilatatör ve inhale kortikosteroid tedavileri

Genel olarak aerosol tedavisi, ilaçların alt solunum yollarına ulaştırılması ve solunum yollarının hidrate edilmesi için kullanılmıştır. Beta reseptör aganositleri bronş aşırı duyarlılığı olan KF hastalarında inhalasyon yolu ile kullanılabilir. Bazı hatalarda beta agonistler ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu arttırarak PaO_2'yi akut olarak düşürür. Önceleri yaygın olarak kullanılan inhale steroidlerin önemli bir yarar sağlamadığı ifade edilmekte ve birlikte astım bulguları olan seçilmiş hastalarda kullanılması önerilmektedir. Bronkodilatatörler ve kortikosterodiler gibi bazı ajanlar ölçülü doz inhalerleri ile verilebilmektedir ancak küçük çocuklar için aracı maske kullanılmalıdır (150, 170).

2.7.1.8. Göğüs fizyoterapisi

KF hastalarında göğüs fizyoterapisi aşırı bronşiyal sekresyon, azalan egzersiz toleransı, nefes darlığı ve göğüs duvarı gerginliğinin tedavisinde yardımcı olur. Göğüs fizyoterapisi ekspiratuar akım hızlarının düşük olduğu küçük hava yollarındaki sekresyonların hareket etmesi için vibrasyonun gerektiği fikrine dayanır (150). Göğüs fizyoterapisi ile kısa dönemde havayolu obstrüksiyonunun azaltılması, KF'in solunum yolunda yaptığı olumsuz biyokimyasal sonuçların azaltılması, havayolu direncinin azaltılması, egzersiz toleransının ve ventilasyonun geliştirilmesi amaçlanır. Uzun dönemde ise solunum sorunlarının progresyonunun geciktirilmesi ve solunum fonksiyonlarının olabildiğince korunması amaçlanır (171).

Sekresyonların viskozitesinin aşırı artmış olması ve siliyer fonksiyonların yetersizliği, KF'de tekrar eden enfeksiyonlar için risk oluşturmaktadır. Bu durum küçük hava yollarında hiperinflasyon ve atelektaziye yol açabilir. Hava yolunun uygun teknikler ile temizlenmesi KF hastalarında önemlidir. Bu tekniklerin prensipleri ekspiratuar akımın artırılması, pozisyonlama, vibrasyon ve kollateral ventilasyon mekanizmalarına dayanır. Birçok havayolu temizleme tekniği vardır. KF'te kullanılan havayolu temizleme teknikleri Tablo 11'de verilmiştir (5).

Tablo 11. KF'te kullanılan havayolu temizleme teknikleri

- Postüral drenaj ve perküsyon
- Aktif solunum teknikleri döngüsü
- Otojenik drenaj
- Pozitif ekspiratuar basınç (PEP)
- Havayoluna ossilasyon yaptıran aletler (Flutter, Acapella)
- Yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu
- Egzersiz

KF hastalarında, henüz daha belirtiler başlamadan önce, küçük havayollarında sekresyon birikimi başladığı için göğüs fizyoterapisi bu hastalarda

özellikle faydalı olabilir. Genel olarak akciğer fonksiyonlarındaki düzelme göğüs fizyoterapisinden hemen sonra ortaya çıkmasa da hafif veya orta dereceli hava akım kısıtlılığı olan hastalarda göğüs fizyoterapisinin kesilmesinin kesilmesi 3 hafta içerisinde akciğer fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanmaktadır ve fizyoterapinin yeniden başlanmasıyla fonksiyonlarda hızlı bir iyileşme görülmektedir (150).

Akciğer fonksiyon bozukluğunun şiddetine bağlı olarak göğüs fizyoterapisinin günde 1-4 kere yapılması önerilmektedir. Her bir akciğer segmentinin drenajından sonra öksürük veya zorlu ekspirasyonlar teşvik edilmelidir. Vest adı verilen yelek tipi mekanik perküssörler de faydalı olabilmektedir ve özellikle hastaların günlük yaşamlarını kolaylaştırabilmektedir. Rutin aerobik egzersiz pulmoner fonksiyonların azalma hızını yavaşlatmaktadır. Havayolu temizleme yöntemlerinin birbirlerine belirgin üstünlüğü yoktur. Önemli olan günlük düzenli olarak tedaviye uyum sağlamaktır. Bu nedenle her hasta için en uygun yöntem seçilerek tedavi düzenlenmelidir (150).

2.7.1.9. Mukolitik tedavi

KF hastalarında fazla miktardaki pürülan balgam bronşlarda tıkanmaya neden olur. İnflamasyon nedeniyle solunum yollarında toplanan nötrofillerden çıkan DNA'ların büyük fibriller tarafından tutulması ile balgam viskozitesi iyice artar. Pürifiye edilmiş rekombinant insan deoksiribonükleaz (rh DNAse-Pulmozyme®) hücre dışı ortamda bulunan DNA'yı parçalar ve böylece balgamın viskozitesini azaltır (172). Dornase alfa kullanımı ile KF hastalarında kısa ve uzun dönemde akciğer fonksiyonlarında bozulmanın ve pulmoner alevlenme sıklığının azaldığına yönelik çalışma sonuçları vardır (173). Yine günde bir kere uygulandığında orta dereceli hastalığı ve pürülan sekresyonları olan hastalarda pulmoner fonksiyonları düzelttiği, akut akciğer alevlenme sıklığını azalttığı ve hastaların kendilerini daha iyi hissetmelerini sağladığı ifade edilmiştir (150). Etkin olabilmesi için belirlenen markalardaki jet nebülizatörler ile kullanılmalıdır. Kullanımı sırasında seste kabalaşma, döküntü ve çok nadiren hemoptizi gibi yan etkileri görülebilir (93).

%7'lik hipertonik NaCl solüsyonu solunum yollarının temizlenmesinde kullanılan ilaçlardandır. Nebülize olarak uygulanır ve solunum yolunda tuz konsantrasyonunu artmasını sağlayarak lümene sıvı geçişini arttırır. Böylece mukusu ve perihiler sıvı tabakasını rehidrate eder, balgamın viskozitesinin azalmasına yardımcı olur. Yapılan çalışmalar %7'lik hipertonik NaCl solüsyonunun mukosiliyer aktiviteyi arttırdığını ve solunum fonksiyon testlerinde düzelme sağladığını göstermiştir. En sık görülen yan etkiler bronkospazm ve öksürüktür (174).

N-asetil sistein KF hastalarında uzun süreler kullanılmıştır; ancak şu an için etkinliğine dair veri yoktur. Son yıllarda antioksidan etkisine yönelik araştırmalar yapılmaktadır (175).

2.7.1.10. Antiinflamatuar tedavi

Endobronşial enfeksiyona karşı kronik inflamatuar yanıtın, KF'te ilerleyici akciğer hasarının ana sorumlusu olduğu düşünldüğü için anti-inflamatuar tedavinin KF hastalarının tedavisinde yeri olabileceği düşünülmektedir. İbuprofen, sistemik kortikosteroidler, alfa-1 antitripsin ve pentoksifilin bu amaçla kullanılan ilaçlardır (93).

Kortikosteroidler KF hastalarında göeülbilen ABPA ve şiddetli reaktif havayolu hastalığının tedavisinde faydalıdırlar. Standart KF akciğer hastalığının uzamış tedavisinde günaşırı kullanıldıklarında akciğer fonksiyonlarını düzeltiyor ve hastane yatış oranlarını azaltıyor gibi görünmektedir. Buna karşın, hafif ve orta dereceli akciğer hastalığı bulunan hastalar üzerinde yapılan 4 yıllık, çift-kör çok merkezli bir çalışmada sadece ılımlı bir etkinliğin olduğu ve 2 mg/kg dozunda büyüme geriliği, katarakt ve glukoz tolerans bozukluğu ve 1 mg/kg dozda büyüme geriliği gibi kısıtlayıcı yan etkilerin olduğu bulunmuştur. İnhale kortikosteroidler teorik olarak çekici gelmelerine rağmen etkinlik ve güvenilirliklerini gösteren çok az veri bulunmaktadır ve KF hastalarında inhale kortikosteroidlerin kesilmesinin akciğer fonksiyonları, antibiyotik kullanımı veya bronkodilatatör tedavi üzerinde bir etkisi yoktur (150).

İbuprofen 4 yıl boyunca kullanıldığında, özellikle hafif akciğer hastalığı olan genç hastalarda, hastalığın ilerlemesinde yavaşlama sağlamıştır. Bu uygulama ile NSAID'lara ait yan etkiler izlenmiştir (bkz. Tablo 10) ve dolayısıyla geniş bir kullanım alanına sahip olamamıştır; ancak KF hastalarında dokümante edilmiş etkinliği olan ilaç da ibuprofendir (150).

2.7.1.11. Bronkoskopi ve bronkoalveoler lavaj

Tıkalı havayollarının tedavisinde bazen, özellikle de mukoid tıkaç veya atelektazi varlığında, trakeobronşiyal aspirasyon veya lavaj gerekli olabilir. Bronkoalveoler lavaj fiberoptik bronkoskop aracılığıyla salin veya mukolitik ajan verilerek yapılabilir. Tekrarlayan bronkoskopi ve lavaj işlemlerinin kalıcı fayda sağladığına dair kanıt yoktur (150, 176).

2.7.1.12. Non-invazif mekanik ventilasyon

Alveoler ventilasyonun, endotrakeal tüp ya da trakeostomi gibi invazif yöntemler kullanılmadan gerçekleştirilmesine non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) denmektedir. Bu uygulama ile ventilatör tarafından sağlanan pozitif basınç çeşitli maskeler aracılığıyla ve genellikle de nazal yol kullanılarak verilir. Günümüzde bu amaçla kullanılan en sık yöntem 'bilevel positive airway pressure' (BIPAP)'tır. Ekspiratuar ve inspiratuar pozitif havayolu basıncı (EPAP ve IPAP) olmak üzere iki kademeli basınç oluşturur. EPAP ekspiryum sonunda alveollerin açık kalmasını sağlar. Böylece fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırır ve gaz değişimi için çok daha fazla sayıda alveolün işlev görmesini sağlar. Alveolleri açmak için daha az enerji gerekeceğinden solunum işinin kolaylaşmasına da katkıda bulunur. IPAP ise inspirasyonu destekleyerek tidal volümü ve dakika ventilasyonunu arttırır; yardımcı solunum kaslarının kullanılmasını azaltarak solunum işini de kolaylaştırır (5).

NIMV'un alveolar venilasyonu arttırdığı, gaz değişimini iyileştirdiği, solunum kaslarının performansını arttırdığı, egzersiz toleransını arttırdığına yönelik

kanıtlanmış faydaları mevcuttur. Solunum fonksiyon testlerindeki bozulmayı yavaşlatma, yaşam kalitesini arttırma ve ortalama yaşam süresine katkıda bulunma gibi kanıtlanmamış olan muhtemel etkileri de mevcuttur (177).

KF hastalarında NIMV tedavisi başlanması hususunda kabul görmüş kesin kriterler yoktur. Merkezler arasında farklı endikasyonlar bulunmaktadır. Hipoksinin belirgin olduğu solunum yetmezliğinin erken evresinde oksijen tedavisi vermek uygun olacaktır. Diurnal ya da noktürnal hiperkapni saptandığında ya da belirgin solunum sıkıntısı varlığında NIMV başlanabilmektedir. Bazı merkezler transplantasyon listesine alınan hastalara rutin olarak NIMV başlamaktadır (5, 177). NIMV başlanabilecek durumlar Tablo 12'de belirtilmiştir (5).

Tablo 12. KF hastalarında NIMV başlanması önerilebilecek durumlar

Klinik bulgular
• Kilo kaybı • Yetersiz kilo alımı • Uyku bozukluğu
Laboratuar bulguları
• Gece hipoksisi • Gece hiperkapnisi • Hiperkapnik pulmoner alevlenme ($PaCO_2 \geq 45$ mmHg) • Stabil diürnal hiperkarbi ($PaCO_2$: 48-62 mmHg) • Uzun süreli oksijen tedavisine rağmen persistan hipoksemi • FEV_1 <%25-30

Hemodinamisi stabil olmayan, bilinci yerinde olmayan, kooperasyon kurulamayan, bol sekresyonu ve kusmaları olan hastalarda NIMV uygulanmamalıdır. Maskenin yüzde oluşturduğu basınca bağlı olarak ciltte oluşan lezyonlar, sinüslerde konjesyon, ağız ve burun mukozasonda kuruluk, orta yüz hipoplazisi, göz iritasyonu, abdominal distansiyon gibi tablolar NIMV uygulaması sırasında oluşabilecek komplikasyonlardandır (177, 178).

2.7.1.13. Akciğer-kalp transplantasyonu

Son dönem akciğer hastalığı olan KF hastalarına akciğer transplantasyonu önerilen bir tedavidir. Kalp-akciğer, akciğer, canlı donörden kob transplantasyonu gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır. Transplantasyon sonrası KF hastalarının 5-7 yıllık izleminde, hastaların yaşam oranı %60-70 oranında saptanmıştır (179).

2.7.1.14. Gen tedavisi

Gen tedavisi uzun yıllardır KF hastalarında deneme halindedir. Gen tedavisinde adenovirus, liposomlar gibi vektörler aracılığıyla normal genin hücreye ulaşması amaçlanmaktadır. İnhalasyon yoluyla gönderilen genin kalın mukus tabakası nedeniyle epitele yeteri kadar ulaşamaması, genin tüm vücut hücrelerine ulaştırılamaması ve immün sistemin vektör olan virüse karşı reaksiyonu nedeniyle hücreye sokulan genin kalıcı olamaması gibi güçlükler bu tedavi yönteminde yaşanmaktadır. Gen tedavisi ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (180).

2.7.1.15. Yeni tedavi yöntemleri

KF'teki temel genetik bozukluğu düzeltebilecek veya patofizyolojiyi etkileyebilecek tedavi yöntemleri hakkında çalışmalar yürütülmektedir. Bu yöntemlerden bazılarına şunlardır:

Mutasyon spesifik protein tamiri: KFTR proteinindeki bozukluğu kısmen düzeltmeye yönelik ilaçlardır. Proteinde tam olmayan düzelmenin de klinik üzerine olumlu etkileri olacaktır. Bu tedavi yöntemindeki ilaçlar iki ana gruba ayrılırlar. 'Corrector' grubunda olanlar mutasyona uğramış KFTR proteininin fonksiyonunu düzeltirler. 'Potentiator' grubundakiler ise kanal geçişini düzeltirler (181). Ivacaftor bozuk KFTR fonksiyonunu düzeltmeye yönelik potansiyel arttırıcı ilaçlardandır ve bu amaçla kullanıma giren ilk ilaçtır. Altı yaş üzeri çocuklar ve erişkinler için ruhsat almıştır. Kullanıldığı süreçte KF hastalarında SFT'de düzelme, akut pulmoner

alevlenme sıklığında azalma, ter klor düzeylerinde düşme, kilo artışı, yaşam kalitesinin artması gibi olumlu etkileri saptanmıştır (182). I. grup mutasyonlarda prematüre stop kodon mutasyonu nedeniyle KFTR proteininin kodlanması bütün olarak eksiktir. Yüksek doz aminoglikozidler kullanılarak ribozomda proteinin tam boy olarak sentezlenmesine çalışılmıştır. Ancak yeterli etkin gösterilememiş ve yan etkiler nedeniyle yaygın kullanıma geçilememiştir. Yine bu amaçla denenmiş olan ataluren (PTC124) adlı ilaç terminasyon kodonunu suprese eder; ancak faz 3 çalışmaları beklenen başarıyı gösterememiştir (183). II. Grup mutasyonları düzeltici ilaç olarak geliştirilen lumacaftor ile ivacaftor'ün birlikte kullanıldığı çalışmada solunum fonksiyon testlerinde kısmi düzelmeler saptanmıştır. Bu ilaç F508del homozigot hastalar için FDA tarafından onaylanmıştır (184).

İyon kanalları üzerine etkili ilaçlar: KF hastalarında etkilenmiş olan cAMP bağımlı klor kanallarının fonksiyonlarının yapamaması sonucu azalmış klor sekresyonunun ve artmış sodyum absorbsiyonunun aletnatif KFTR harici klor kanallarının aktivasyonu ve ENaC ile inhibisyonu ile değiştirilmesini amaçlar. Amilorid etkin bir ENaC bloke edici ajan olmakla bzeraber yarı ömrü çok kısadır (185). Diğer bir yöntem de ATP ile aktive olan pürinerjik reseptörlerin ATP'den daha stabil özellikte sentetik nükleotidler ile stimule edilmesidir. Denufosol ile yapılan çalışmalarda kısmi fayda sağlanabilmiştir(186). Diğer klor kanallarının aktivasyonuna yönelik olarak anoktaminler ile çalışmalar devam etmektedir (187).

Mukosiliyer klirensi düzeltmeye yönelik ilaçlar: Kuru toz inhaler formda kullanılan mannitolün su çekici etkisi ile mukosiliyer klirens üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Yan etki olarak bronkokonstrüksiyon görülebilmektedir (188).

Antioksidan tedaviler: antioksidan özellikte olan glutatyon, KF hastalarının bronkoalveoler sıvılarında düşük düzeyde bulunur. İnhalasyon yoluyla verilen glutatyonun hastaların solunum yollarında oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltacağı düşünülmüştür. Plasebo kontrollü, randomize, tek kör bir çalışmada, mannitol kullanan orta ağırlıktaki KF hastalarının tedavinin 3, 6 ve 9. Aylarındaki SFT'lerinde başlangıç durumuna göre anlamlı düzelmeler saptanmıştır (189).

2.7.1.16. Aşı

Rutin aşılamanın yanında her yıl influenza aşısının yapılması önerilmektedir. Pseudomonas aşısı ile ilgili çalışmalarda net bir başarı sağlanamamıştır (190).

2.7.2. Gastrointestinal sistemine yönelik tedaviler

2.7.2.1. Beslenme tedavisi

Özellikle immün sistem ve solunum kaslarının güçlü çalışabilmesi açısından KF hastalarının normal vücut kitle indeksine sahip olmaları önemlidir. Pankreas yetmezliği olan hastalara yüksek protein ve kalorili, normal veya yüksek oranda yağ içeren diyet önerilmektedir (191).

2.7.2.2. Pankreas enzim tedavisi

Pankreatik yetmezlik hastaların büyük bir kısmında görülür. Ekzokrin pankreas tutulumu KF hastalarının yaklaşık %85'inde görülür. Bu hastaların pankreas enzim replasmanına ihtiyaçları vardır. Replasman amacıyla mide asiditesinden korunan ve barsakta çözünen granüller içeren preparatlar tercih edilir. Ülkemizde Kreon® adlı preperat kullanılmaktadır Başlangıçta malabsorbsiyon düzeyine göre 2.000-4.000 ünite/kg/gün lipaz dozunda tedaviye başlanabilir. Tedavi devamında hastanın ihtiyacına göre doz miktarı düzenlenir. Hastanın yağlı dışkılamasını kontrol altına alacak ilaç dozu amaçlanır. Hastanın her beslenmesinde pankreas enzimlerini alması önemlidir. Yüksek doz pankreas enzim tedavisinin yol açabileceği 'fibröz kolonopati' tablosuna yol açmamak için günlük toplam 10.000 ünite/kg dozunu aşmamak gereklidir (192).

2.7.2.3. Vitamin desteği

Pankreas yetmezliği olan KF hastalarında yağda eriyen vitaminler olan A, E, D ve K vitaminlerinin de eksikliği görülür. Bu vitaminlerin günlük standart dozlardan daha yüksek dozlarda replase edilmesi gerekmektedir (192).

2.7.2.4. Tuz desteği

KF hastaların tuz kaybı mevcuttur. Özellikle sıcak havalarda terle tuz kaybı daha fazla olur. Hastalara diyet ile ek tuz desteği verilmelidir. İhtiyaca göre değişmekle birlikte genellikle günlük ek olarak 2-4 mEq/kg sodyum klorür verilir (192).

2.7.3. Karaciğer hastalığına yönelik tedaviler

Kolorektik ve sitoprotektif özelliklere sahip hidrofilik yapıdaki bir safra asidi olan ursodeoksikolik asit (UDCA), belirgin karaciğer tutulumu olan KF hastalarında kullanılmaktadır (193). Akciğer bulguları ağır olamayan ileri karaciğer hastalığı bulunan KF hastalarında karaciğer transplantasyonu yapılabilmektedir (194).

2.8. Prognoz

Son 30-40 yıl içerisinde KF hastalarının yaşam sürelerinde belirgin gelişme kaydedilmesine rağmen, hala KF yaşam süresini kısıtlayıcı bir hastalıktır. Bebeklik döneminde ağır akciğer hastalığı bulunan vakalar sıklıkla hastalığa yenik düşmesine rağmen, hastaların çoğu bu dönemi atlatır ve adölesan veya erişkin döneme ulaşır. Şu anki veriler ortalama yaşam süresinin 37 yıl olduğunu göstermektedir. Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte erkek hastaların sağ kalımının kızlardan daha iyi olduğu belirtilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi daha kötü olan hastaların prognozu daha kötü seyretmektedir.

KF hastalarının okula devamlılığının iyi olduğu ve aktivitelerinde kısıtlanmamaları gerektiği belirtilmektedir. Hastaların büyük bir kısmının liseye

başladığı ve mezun olduğu görülmüştür. Erişkin hastaların çoğu tatmin edici bir iş bulabilmiştir ve evlenme oranları da artmaktadır.

Hastaların yaşam süresi uzadıkça bağımsızlık, güven duygusu, öz bakım, arkadaşlık ilişkileri, cinsellik, üreme, madde kullanımı, eğitim ve meslek planlaması, tıbbi tedavi masrafları, mevcut hastalık ve prognoz ile ilgili endişeler gibi yeni psikososyal ve ekonomik sorunlar ortaya çıkmaktadır. Uygun medikal ve psikososyal destek ile birçok çocuk ve adölesan hasta genellikle bu durumlar ile başa çıkabilmektedir. KF hastalarına uygun ortam ve desteği sağlayabilmek önemlidir (150).

2.9. IGF-1 ve IGFBP-3'ün Akut Alevlenme İle İlişkisi

İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF) olarak adlandırılan proteinler büyüme hormonunun karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde sentezlenir. IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere 2 adet formu vardır. IGF'ler insülin ve proinsülin ile aynı aileden olup molekül yapısı insülin ile %50 benzerlik gösterir. IGF-1 geni 12. kromozomun uzun kolunda, IGF-2 geni ise 1. kromozomun kısa kolunda yer alır. IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli olan ve çeşitli metabolik ve mitojenik etkilere sahip olan faktörlerdir. Başta karaciğer ve kemik dokuda olmak üzere diğer dokularda da bulunurlar ve büyük oranda büyüme hormonunun etkisi altındadırlar. IGF'ler kanda IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlı olarak taşınırlar. En çok da IGFBP-3'e bağlanırlar. Çalışmalar IGF-2'nin özellikle fetal büyüme üzerine etkili olduğunu gösterirken, IGF-1'in büyümenin her evresinde kritik role sahip olduğunu göstermektedir (27). IGF'lerin özellikle somatik büyüme ile ilişkili olmakla beraber hücre çoğalması ve farklılaşması üzerinde otokrin ve parakrin etkileri vardır. Andreassen ve ark. ile Ashare ark. yaptıkları çalışmalarda IGF-1'in inflamasyon ve immünolojik durum ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (31, 195).

KF akut akciğer alevlenmesinin tanı, tedavi ve tedavi sonrası dönemdeki değerlendirmeleri, KF hastalarının prognozu açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle alevlenme kliniğine yardımcı olacak biyobelirteçler hakkında çalışmalar

yürütülmektedir. IGF-1 ve IGFBP-3 de çalışmalarda yer alan biyobelirteçlerdendir. İnflamasyon durumu ile ilişki göstermeleri bu konuda anlamlılık içermektedir.

Büyüme üzerine önemli etkileri olan IGF-1 ve IGFBP-3'ün serum düzeylerinin KF hastalarında normal popülasyona göre daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün büyüme gelişme geriliği ile ilişkilendirilebileceği bazı çalışmalarda ifade edilmiştir (28-30). Ashare ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada fareler üzerinde yapılan deneyde IGF-1 tedavisinin hepatik bakteri klirensini ve sağkalımı arttırdığı ifade edilmiştir (31). Çalışmalarında KF'li insan ve domuz yenidoğanlarının daha düşük IGF-1 düzeylerine sahip olduğunu gösteren Rogan ve ark. nutrisyonel destek ve antibiyoterapi ile serum IGF-1 düzeylerinde yükselme saptandığını, IGF-1 düzeylerinin hastalık şiddetini öngörmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini ve süt çocukluğu döneminde başlanacak IGF-1 replasmanının KF olgularında faydalı olabileceğini ifade etmiştir (29). Bu veriler KF hastalarının IGF-1 eksikliğine sahip olmasının yanında akut alevlenme kliniği açısından önemli faydalar sağlayabileceği yönünde yorumlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışma kapsamında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda KF tanısıyla takip edilen ve akut akciğer alevlenmesi ile servise yatırılarak IV antibiyoterapi uygulanan, 0-18 yaş arası 37 hasta, Ocak 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında prospektif olarak değerlendirildi. Tüm katılımcıların yasal velilerine aydınlatılmış onam formları verilip imzalatılarak onamları alındıktan sonra olgular çalışmaya dahil edildi.

Hastalara KF tanısı Tablo 8 ve Şekil 2'de belirtilen algoritmalara göre konulmuştur. KF akut akciğer alevlenmesinin dünya genelinde henüz uzlaşıya varılmış tanı kriterleri yoktur. Tablo 1'de belirtilmiş olan akut alevlenme varlığını düşündürecek semptom ve bulgular ışığında hastalara akut alevlenme tanısı konmuştur. Ayaktan tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir; servis yatışı yapılarak IV antibiyoterapi ihtiyacı olan hastalar seçilmiştir.

3.2. Hariç Tutulma Kriterleri

Velilerinin rızası olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Çalışma Kapsamından Çıkarılma Kriterleri

Bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme bitimi dönemlerinde kan örnekleri alınamayan; çalışmaya katılmaktan vazgeçen ve bazal dönem kan örneği alınmışken akut akciğer alevlenmesi geçirmeyen hastalar çalışma kapsamından çıkarılmıştır.

3.4. Örneklerin Toplanması ve Verilerin Kaydedilmesi

Hastaların 4 dönemde (bazal, alevlenme başlangıcı, alevlenme sonu ve tedavi sonrası kontrol) serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine bakılması planlandı. Rutin poliklinik takipleri sırasında aktif akciğer enfeksiyonu bulguları olmayan ve yakın dönemde akut alevlenme atağı geçirmemiş olan hastalardan bazal örneklem için kan numunesi alındı. Bu hastalar akut alevlenme nedeniyle servise yatırıldıkları gün alevlenme başlangıcı dönemi için; tedavilerinin tamamlandığı taburculuk günlerinde de alevlenme sonu dönemi için kan örnekleri alındı. Çalışma süresi boyunca bu kriterlere uyan 37 hasta saptandı.

Tedaviden 1 ay sonraki poliklinik kontrolü sırasında tedavi sonrası kontrol dönemi için alınması planlanan kan örnekleri hastaların uygun zamanda poliklinikte değerlendirilememesi ve hastaların bu 1 aylık süreçte tekrar alevlenme bulguları göstermeleri nedeniyle 37 hastanın 21'inden elde edilemedi. Bu nedenle 37 hastanın değerleri 3 dönem olarak değerlendirilirken; tedavi sonrası kontrol kan örneği alınan 16 hasta da 4 dönem olarak ayrıca değerlendirildi.

Hastalardan 4 ayrı dönem için 5'er ml kan örneği sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alındı. Alınan örnekler kısa süre içerisinde 4000 devirde 5 dakika süresince santirfüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri analiz zamanına kadar -80 ºC'de muhafaza edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların akut alevlenme dönemindeki takvim yaşı, tanı aldığı yaş, cinsiyet, yaşa göre boy Z skoru, yaşa göre tartı Z skoru, yaşa göre vücut kitle indeksi (VKİ) Z skoru, IGF-1 ve IGFBP-3 için alınan serum örnekleri ile eş zamanlı FEV_1 ölçümleri (SFT yapabilecek yaş, beceri ve uyuma sahip hastaların ölçümleri elde edilebilmiştir), pankreas tutulumu, *P. aeruginosa* ve MRSA kolonizasyonu, DM varlığı hakkındaki verileri oluşturulmuş hasta takip formuna ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nın poliklinik dosyalarından elde edilen verilere uygun şekilde kayıt altına alındı.

Hastalar pankreas tutulumu açısından dışkıda pankreatik elastaz sonucuna göre değerlendirildi. Dışkıda pankreatik elastaz değeri <200 μg/g altında olanlar ekzokrin pankreas yetersizliğine sahip olarak değerlendirildi (149).

En az 6 aylık süreçte, en az 1'er ay ara ile alınan balgam kültürlerinde (balgam çıkaramayan hastalarda nazofarengeal aspirat veya derin farengeal sürüntü kültürlerinde) 3 veya daha fazla üremesi olan hastalar, *P. aeruginosa* veya MRSA açısından kolonize olarak kabul edildi (196).

3.5. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeylerinin ölçülmesi

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin ölçümleri Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuarı'nda 'kemiluminesans' yöntemi ile 'İmmulite 2000' cihazında çalışıldı.

3.6. Verilerin Kaydedilmesi ve Analizi

Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel analiz için 'SPSS (Statistical Package for Social Science) 20' programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken öncelikle tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, ortanca, frekans, oran, minimum, maksimum, 25-50-75. persantil değerleri) hesaplandı. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile FEV_1 değerlerinin bazal, alevlenme başlangıcı, alevlenme sonu ve tedavi sonrası kontrol dönemlerinde elde edilen 4 farklı dönem sonuçlarının karşılaştırılması Friedman testi ile yapıldı ($p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi). Bu 4 dönemin kendi aralarında kıyaslaması ise Wilcoxon testi ile sağlandı (bu test sırasında Bonferroni düzeltmesi yapılarak p değeri tekrar hesaplandı). Cinsiyet, pankreas tutulumu, *P. aeruginosa* ve MRSA kolonizasyonu, DM varlığı açısından yapılan karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile FEV_1 ölçümlerinin birbirleri ile olan korelasyonu Spearman'ın korelasyon katsayıları hesaplanarak incelendi. Bonferroni

düzeltmesi yapılan testlerin haricindeki diğer bütün testlerde $p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda KF tanısıyla takip edilen ve akut akciğer alevlenmesi ile servise yatırılarak IV antibiyoterapi uygulanan %43,2'si (n=16) kız, %56,8'i (n=21) erkek olmak üzere toplam 37 hasta dahil edildi.

Hastaların yaş, tanı yaşı, yaşa göre boy Z skoru, yaşa göre tartı Z skoru ve yaşa göre VKİ Z skoru verilerine ilişkin ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum ve persantil değerleri Tablo 13'te verilmiştir.

Hastaların yaşları 0 ile 18 arasında değişmekte olup, ortalama değer 96,95±62,56 ay ve ortanca değer 96 aydır. Tanı aldıkları yaş açısından ise ortalama değer 22,35±47,91 ay olup, ortanca değer 3 aydır.

Tablo 13. Yaş, tanı yaşı ile yaşa göre boy, tartı ve VKİ'nin Z skoruna ilişkin tanımlayıcı veriler

		Yaş (ay)	Tanı yaşı (ay)	Yaşa göre boy Z skoru	Yaşa göre tartı Z skoru	Yaşa göre VKİ Z skoru
n		37	37	37	37	37
Ortalama		96,95	22,35	-0,88	-0,96	-0,71
SD (±)		62,56	47,91	0,93	1,35	1,47
Ortanca		96	3	-1,03	-0,98	-0,78
IQR		95	5	1,21	2,06	2,27
Minimum		2	1	-3,51	-3,54	-3,94
Maksimum		207	187	1,14	2,03	1,86
Persantil	**25**	45	2	-1,42	-2,02	-1,82
	50	96	3	-1,03	-0,98	-0,78
	75	139,5	7	-0,20	0,04	0,45

SD: Standart deviasyon; IQR: Interquartile range (Çeyrekler arası aralık); VKİ: Vücut kitle indeksi

Hastalar yukarıda belirtilen özelliklerine ek olarak eşlik eden pankreatik yetmezlik ve diabetes mellitus varlığı ile *P. aeruginosa* ve MRSA ile kolonizasyonu açısından değerlendirilmiştir. 37 hastanın %83,8'inde (n=31) ekzokrin pankreas yetmezliği olduğu saptanmıştır. Olguların yalnızca %5,4'ünde (n=2) DM varlığı gözlenmiştir. MRSA kolonizasyonunun oranı %13,5 (n=5) iken, *P. aeruginosa* kolonizasyonu %48,6 (n=18) oranında saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Pankreatik yetmezlik ile DM varlığı ve MRSA ile *P. aeruginosa* kolonizasyonu açısından hasta oranları

Pankreatik yetmezlikli olgu n (%)	31 (83,8)
DM'li olgu n (%)	2 (5,4)
***P. aeruginosa* ile kolonize olgu n (%)**	18 (48,6)
MRSA ile kolonize olgu n (%)	5 (13,5)

Normal dağılım göstermeyen serum IGF-1 ve IGFBP-3 ölçümlerimizin tanımlayıcı özellikleri olarak 4 ayrı klinik dönem için ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 15'te verilmiştir. Şekil 3'te ise bu 3 döneme ait IGF-1 düzeylerinin minimum, maksimum, ortanca, 25 ve 50. persantilleri grafik olarak verilmiştir.

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerine bakılan dönemlerde eş zamanlı olarak solunum fonksiyon testi ile hastaların % FEV_1 değerleri ölçüldü. Yaşın küçük olması, hastanın uyumsuzluk göstermesi ve solunum fonksiyon testini yapamaması gibi olumsuzluklar nedeniyle bütün hastalara solunum fonksiyon testi yapılamadı. 37 hastanın %54,1'ine (n=20) bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu dönemlerinde solunum fonksiyon testi yapılarak % FEV_1 değerleri elde edildi. Tedavi sonrası kontrol döneminde serum IGF-1 ve IGFBP-3 örnekleri alınabilen hastalara yine bu dönemde solunum fonksiyon testi yapılabildiğinden; 37 hastanın %24,3'ünün (n=9) % FEV_1 değerleri ölçülebildi. Bu ölçümlere yönelik tanımlayıcı veriler Tablo 16'da verildi.

Tablo 15. Hastaların farklı klinik dönemlerde ölçülen serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin dağılımı

	n (%)	Ortalama ± SD	Ortanca (IQR)
Bazal IGF-1 düzeyi	37 (100)	128,28 ± 89,54	101 (81,20)
Alevlenme başlangıcı IGF-1 düzeyi	37 (100)	98,91 ± 76,16	76,40 (62,70)
Alevlenme sonu IGF-1 düzeyi	37 (100)	139 ± 87,52	109 (99,80)
Tedavi sonrası kontrol IGF-1 düzeyi	16 (43,2)	125,15 ± 94,10	75,30 (133,53)
Bazal IGFBP-3 düzeyi	37 (100)	3,49 ± 1,37	3,17 (2,11)
Alevlenme başlangıcı IGFBP-3 düzeyi	37 (100)	2,93 ± 1,51	2,65 (1,51)
Alevlenme sonu IGFBP-3 düzeyi	37 (100)	3,90 ± 1,52	3,55 (2,53)
Tedavi sonrası kontrol IGFBP-3 düzeyi	16 (43,2)	3,39 ± 1,61	2,73 (2,80)
Not: Serum IGF-1 birimi ng/ml; IGFBP-3 birimi µg/ml'dir.			

Tablo 16. Hastaların farklı klinik dönemlerde ölçülen % FEV_1 değerlerinin dağılımı

	n (%)	Ortalama ± SD	Ortanca (IQR)
Bazal FEV_1	20 (54,1)	78,7 ± 21,98	82 (30.5)
Alevlenme başlangıcı FEV_1	20 (54,1)	59,5 ± 15,73	59,5 (27,25)
Alevlenme sonu FEV_1	20 (54,1)	74,5 ± 20,34	74 (28,25)
Tedavi sonrası kontrol FEV_1	9 (24,3)	76 ± 19,33	82 (32,5)
Not-1: FEV_1 değerleri yüzde (%) olarak alınmıştır.			

Hastaların tanımlayıcı verileri saptandıktan sonra, ilişkili örneklerde Friedman analizi yapılarak 37 hastanın bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu serum IGF-1 değerleri kıyaslandı ve dönemler arasında istatistiksel açıdan

anlamlı fark saptandı (p<0.001) (Tablo 17). Bu 3 dönemdeki değerler Wilcoxon testi ile kendi aralarında ikişerli olarak kıyaslandığında ise (bu analizde Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık açısından p<0.017 olarak kabul edilmiştir); bazal dönem ile alevlenme başlangıcı ve alevlenme başlangıcı ile alevlenme sonu değerleri arasındaki farklar anlamlı olarak bulundu (her iki kıyas için de p<0.001 saptandı).

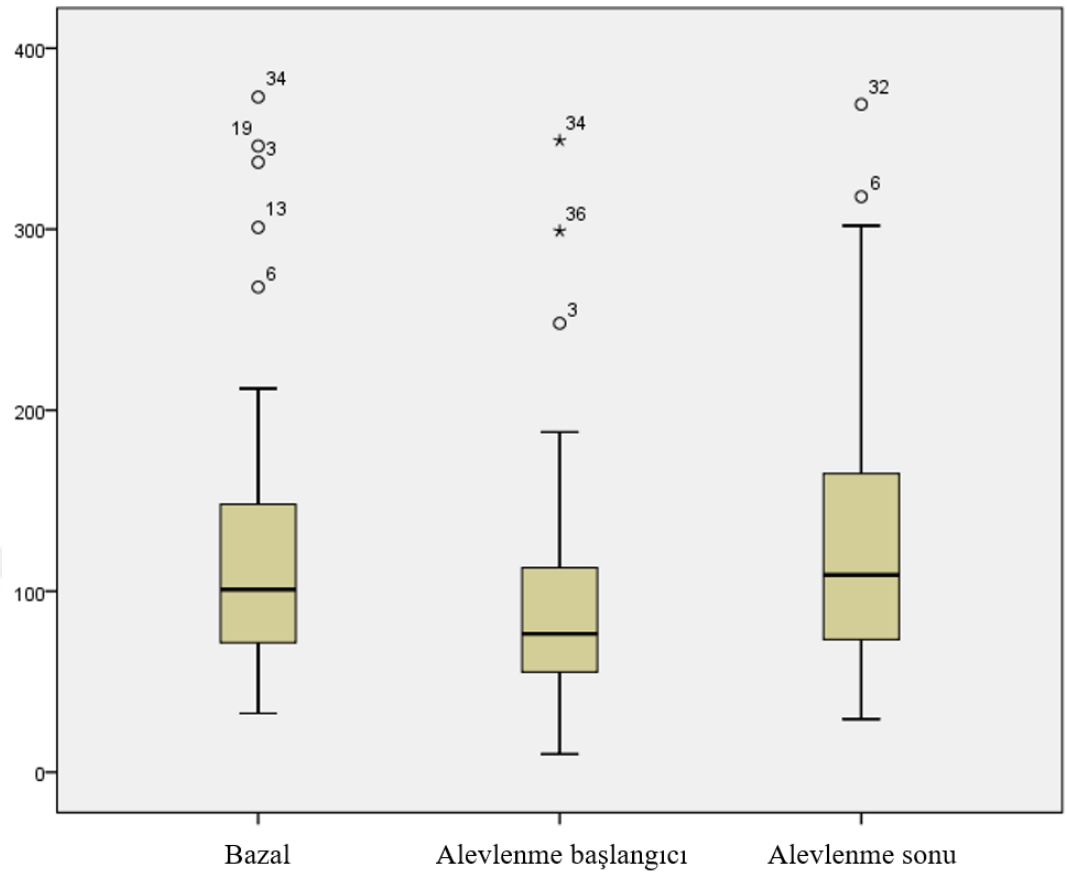
Bazal dönem ile tedavinin tamamlandığı alevlenme sonu dönemleri arasındaki değişim kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.017) (Tablo 18).

Tablo 17. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu serum IGF-1 düzeylerinin bir arada kıyaslanması

IGF-1 (ng/ml)	**Bazal**	**Alevlenme başlangıcı**	**Alevlenme sonu**	**P değeri**
Ortanca (IQR)	101 (81,20)	76,40 (62,70)	109 (99,80)	<0.001
Ortalama±SD	128,28±89,54	98,91±76,16	139±87,53	

Tablo 18. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu serum IGF-1 düzeylerinin ikili olarak kıyaslanması

Kıyaslanan dönemler (IGF-1)	**P değeri**	**Yorum**
Bazal - alevlenme başlangıcı	<0.001	Anlamlı fark var.
Alevlenme başlangıcı - alevlenme sonu	<0.001	Anlamlı fark var.
Bazal - alevlenme sonu	0.216	Anlamlı fark yok.



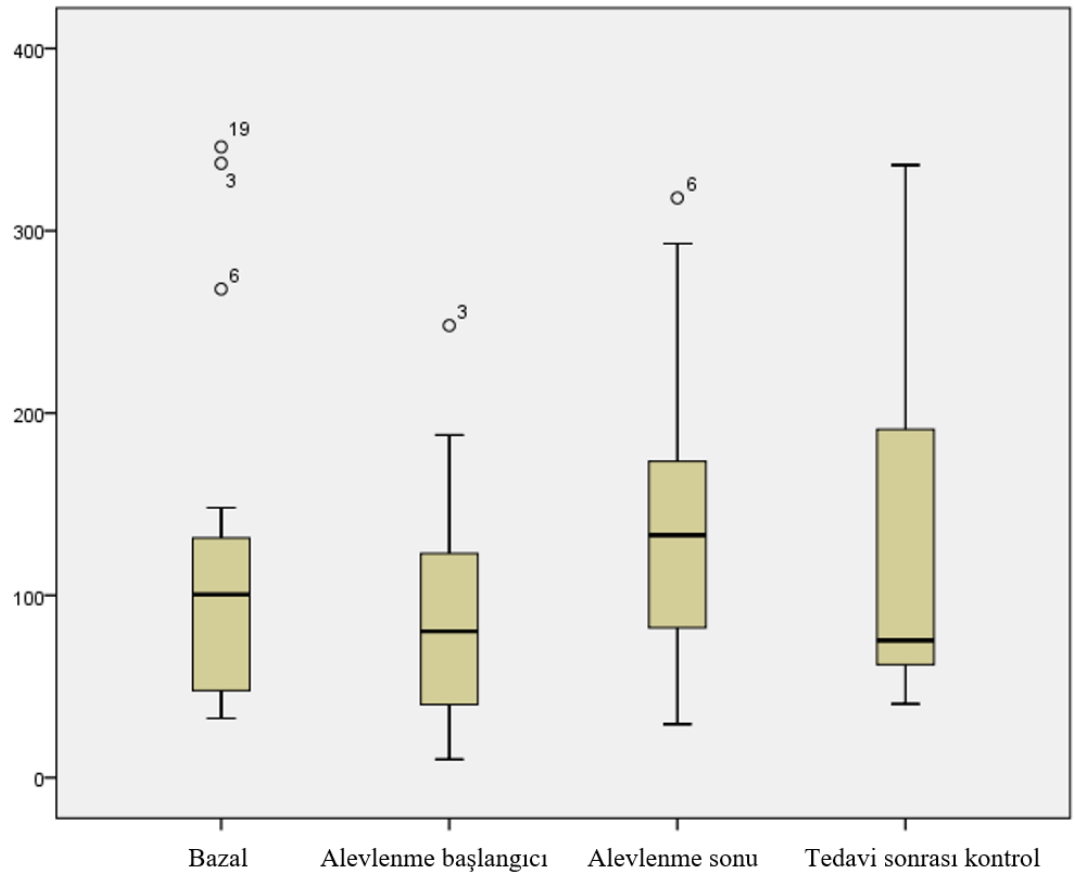
Şekil 3. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu dönemlerindeki serum IGF-1 düzeyleri (x ekseni: klinik dönemler; y ekseni: IGF-1 düzeyleri (ng/ml))

Tedavi sonrası kontrol döneminde serum IGF-1 düzeyleri elde edilen 16 hastanın bazal, alevlenme başlangıcı, alevlenme sonu ve tedavi sonrası kontrol dönemlerinin Friedman analizi ile yapılan kıyaslamasında dönemler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Dönemlerin Wilcoxon testi ile kendi aralarında yapılan kıyaslamada ise (bu analizde Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık açısından $p=0.008$ olarak kabul edilmiştir), bazal ve tedavi sonrası kontrol dönemlerinde serum IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.642$) (Tablo 19). Alevlenme başlangıcı ile tedavi sonrası kontrol dönemi kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$). Alevlenme sonu ile tedavi sonrası kontrol dönemleri kıyaslandığında ise iki dönem arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.278$).

Şekil 4'te ise 16 hastanın 4 döneme ait IGF-1 düzeylerinin minimum, maksimum, ortanca, 25 ve 50. persantilleri grafik olarak verilmiştir.

Tablo 19. Tedavi sonrası kontrol IGF-1 ölçümleri olan 16 hastanın tedavi sonrası düzeylerinin bazal ve alevlenme sonu dönemleri ile kıyaslanması

Kıyaslanan dönemler (IGF-1)	**P değeri**	**Yorum**
Alevlenme sonu ile tedavi sonrası kontrol	0.278	Anlamlı fark yok.
Bazal ile tedavi sonrası kontrol	0.642	Anlamlı fark yok.



Şekil 4. 16 hastanın bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu dönemlerindeki serum IGF-1 düzeyleri (x ekseni: klinik dönemler; y ekseni: IGF-1 düzeyleri (ng/ml))

IGF-1 düzeylerinin analizi yapıldıktan sonra, ilişkili örneklerde Friedman analizi yapılarak 37 hastanın bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu serum

IGFBP-3 değerleri kıyaslandı ve dönemler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) (Tablo 20). Şekil 5'te ise bu 3 döneme ait IGFBP-3 düzeylerinin minimum, maksimum, ortanca, 25 ve 50. persantilleri grafik olarak verilmiştir.

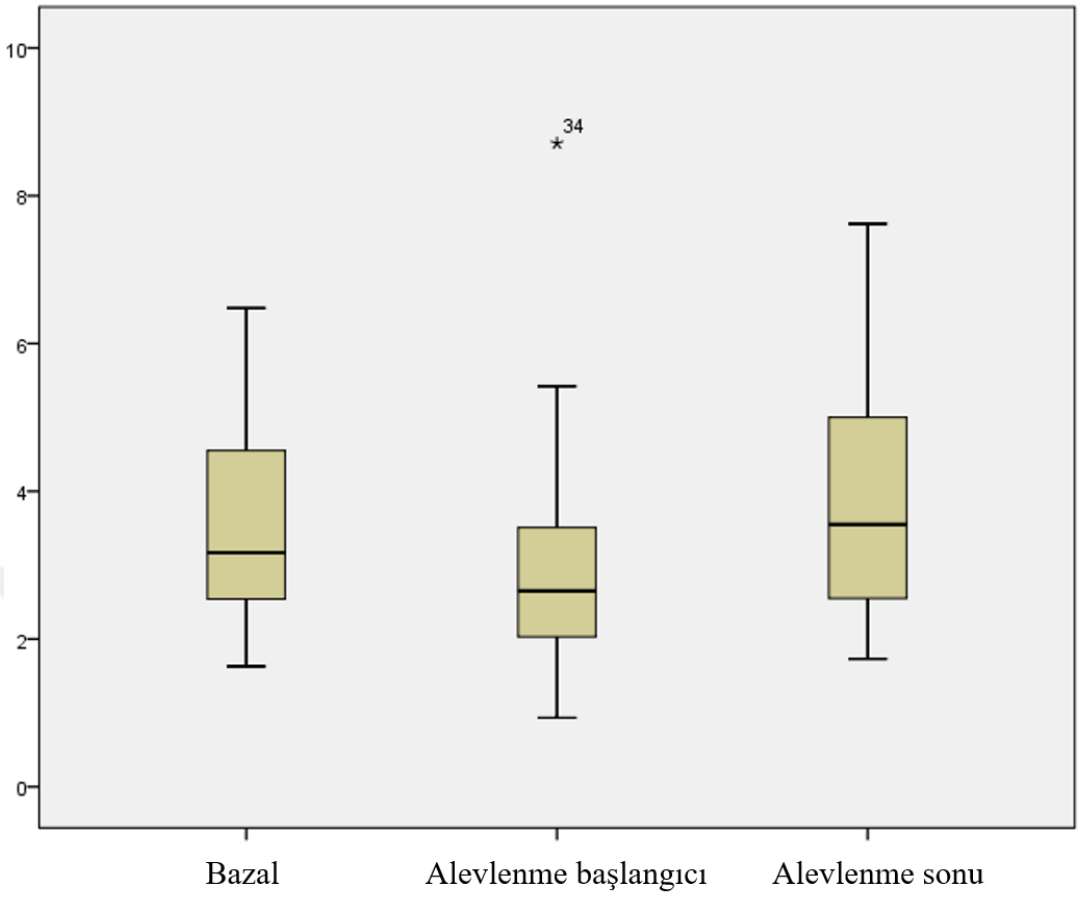
Bu 3 dönemdeki değerler Wilcoxon testi ile kendi aralarında ikişerli olarak kıyaslandığında ise (Tablo 21) (bu analizde Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık açısından $p<0.017$ olarak kabul edilmiştir); bazal dönem ile alevlenme başlangıcı ve alevlenme başlangıcı ile alevlenme sonu değerleri arasındaki farklar anlamlı olarak bulundu (ilk kıyas için $p=0.001$ ve ikinci kıyas için $p<0.001$ saptandı). Bazal ile tedavinin tamamlandığı alevlenme sonu dönemleri arasındaki değişim kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.032$).

Tablo 20. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu serum IGFBP-3 düzeylerinin bir arada kıyaslanması

	Bazal	**Alevlenme başlangıcı**	**Alevlenme sonu**	**P değeri**
IGFBP-3 (µg/ml) Ortanca (IQR)	3,17 (2,11)	2,65 (1,51)	3,55 (2,53)	<0.001

Tablo 21. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu serum IGFBP-3 düzeylerinin ikili olarak kıyaslanması

Kıyaslanan dönemler (IGFBP-3)	**P değeri (sınır=0.017)**	**Yorum**
Bazal ile alevlenme başlangıcı	0.001	Anlamlı fark var.
Alevlenme başlangıcı ile alevlenme sonu	<0.001	Anlamlı fark var.
Bazal ile alevlenme sonu	0.032	Anlamlı fark yok.



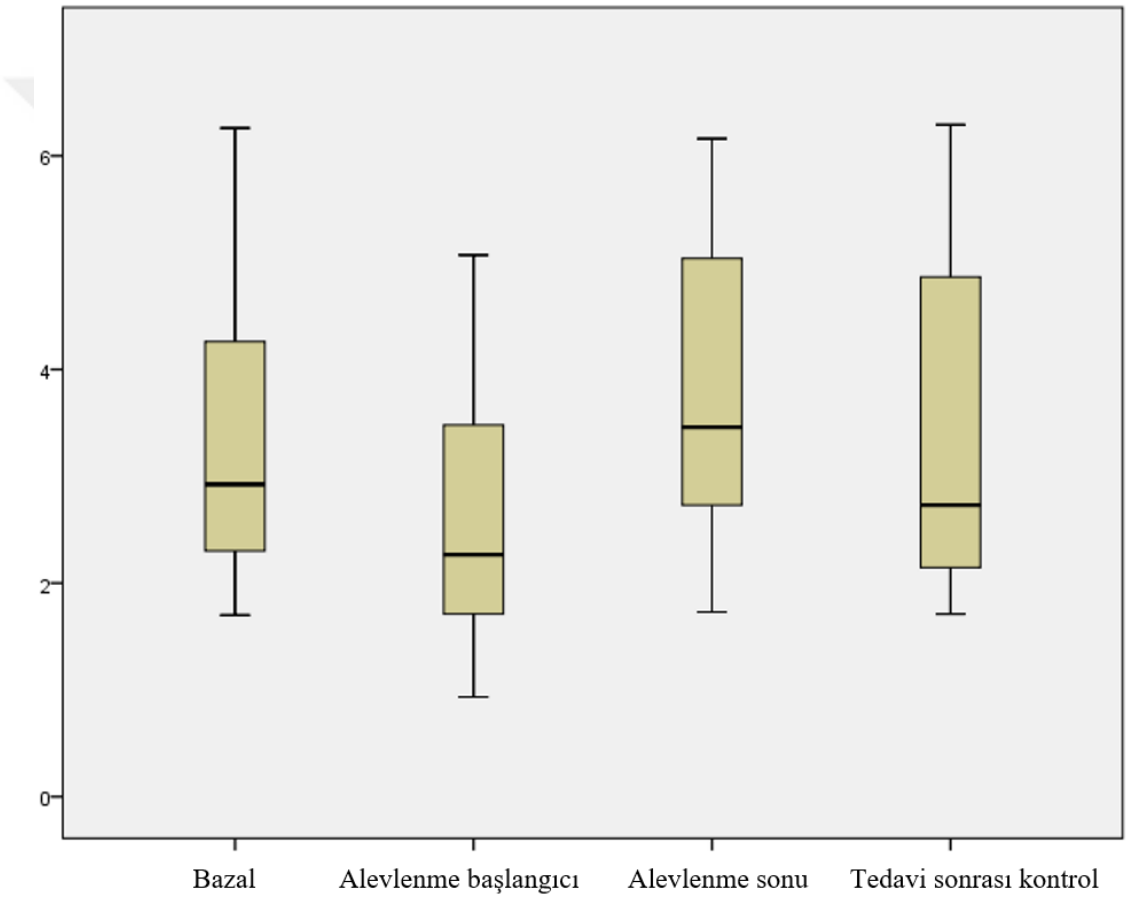
Şekil 5. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu dönemlerindeki serum IGF-1 düzeyleri (x ekseni: klinik dönemler; y ekseni: IGFBP-3 düzeyleri (µg/ml))

Tedavi sonrası kontrol döneminde serum IGFBP-3 düzeyleri elde edilen 16 hastanın bazal, alevlenme başlangıcı, alevlenme sonu ve tedavi sonrası kontrol dönemlerinin Friedman analizi ile yapılan kıyaslamasında dönemler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (p=0.002). Dönemlerin Wilcoxon testi ile kendi aralarında yapılan kıyaslamasında ise (bu analizde Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık açısından p=0.008 olarak kabul edilmiştir) bazal ve tedavi sonrası kontrol dönemlerinde serum IGBP-3 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.938) (Tablo 22). Alevlenme başlangıcı ile tedavi sonrası kontrol dönemi kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.004).

Alevlenme sonu ile tedavi sonrası kontrol dönemleri kıyaslandığında ise iki dönem arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.66).

Tablo 22. Tedavi sonrası kontrol IGFBP-3 ölçümleri olan 16 hastanın tedavi sonrası düzeylerinin bazal ve alevlenme sonu dönemleri ile kıyaslanması

Kıyaslanan dönemler (IGFBP-3)	**P değeri**	**Yorum**
Alevlenme sonu ile tedavi sonrası kontrol	0.66	Anlamlı fark yok.
Bazal ile tedavi sonrası kontrol	0.938	Anlamlı fark yok.



Şekil 6. 16 hastanın bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu dönemlerindeki serum IGF-1 düzeyleri (x ekseni: klinik dönemler; y ekseni: IGF-1 düzeyleri (µg/ml))

IGF-1 ve IGFBP-3 ölçümlerinin dönemler arası kıyaslamalarından sonra aynı dönemlerde alınan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin korelasyon gösterip göstermediğine Spearman korelasyon testi ile bakıldı. Dört dönemde de IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğu saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Dönemlere göre IGF-1 ve IGFBP-3'ün korelasyon durumu

Kıyaslanan değerler	**r değeri**	**P değeri**	**Yorum**
Bazal IGF-1 ile bazal IGFBP-3	0,867	<0.001	Anlamlı korelasyon var
Alevlenme başlangıcı IGF-1 ile alevlenme başlangıcı IGFBP-3	0,877	<0,001	Anlamlı korelasyon var
Alevlenme sonu IGF-1 ile alevlenme sonu IGFBP-3	0,877	<0,001	Anlamlı korelasyon var
Tedavi sonrası kontrol IGF-1 ile Tedavi sonrası kontrol IGFBP-3	0,879	<0,001	Anlamlı korelasyon var

Hastaların serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile ilgili analizler yapıldıktan sonra bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu FEV_1 ölçümlerinin kıyaslaması yapıldı. Uygun yaş, beceriklilik ve uyum sağlama gibi gereksinimler nedeniyle 37 olgunun 20'sine solunum fonksiyon testi yapılabildi. Tedavi sonrası kontrol döneminde serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri bakılabilen 16 hastanın ise 9'unun tedavi sonrası kontrol dönemlerinde solunum fonksiyon testi yapıldı ve FEV_1 değerleri elde edildi. Tablo 24'te FEV_1 ölçümlerinin bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu dönemlerindeki ortanca, çeyrekler arası aralık, ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Friedman analizi ile bu 3 dönem FEV_1 değerleri arasında yapılan kıyaslama sonucunda p değeri <0.001 olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo 24).

IGF-1, IGFBP-3 ve FEV_1 değerlerinin kendi içlerinde, dönemler arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ve eş zamanlı elde edilmiş olan IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile FEV_1 ölçümlerinin korelasyon gösterip göstermediği sorgulandı. Veriler normal dağılıma uymadığı için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Dört dönem için de yapılan korelasyon analizlerinde IGF-1 ve IGFBP-3

düzeyleri ile FEV_1 değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon göstermediği saptandı (Tablo 25).

Tablo 24. Hastaların bazal, alevlenme başlangıcı ve alevlenme sonu FEV_1 ölçümlerinin bir arada kıyaslanması

		Bazal	**Alevlenme başlangıcı**	**Alevlenme sonu**	**P değeri**
FEV_1 (%)	**Ortanca (IQR)**	82 (30,50)	59,50 (27,25)	74 (28,25)	<0.001
	Ortalama±SD	78,70±21,98	59,50±15,73	74,50±20,34	

Tablo 25. FEV_1 ölçümlerinin eş zamanlı IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile dönemlere göre korelasyonu

Kıyaslanan değerler	**r değeri**	**P değeri**	**Yorum**
Bazal IGF-1 ile bazal FEV_1	0.091	0.704	Anlamlı korelasyon yok.
Bazal IGFBP-3 ile bazal FEV_1	-0.44	0.855	Anlamlı korelasyon yok.
Alevlenme başlangıcı IGF-1 ile alevlenme başlangıcı FEV_1	0.177	0.456	Anlamlı korelasyon yok.
Alevlenme başlangıcı IGFBP-3 ile alevlenme başlangıcı FEV_1	0.061	0.800	Anlamlı korelasyon yok.
Alevlenme sonu IGF-1 ile alevlenme sonu FEV_1	0.092	0.699	Anlamlı korelasyon yok.
Alevlenme sonu IGFBP-3 ile alevlenme sonu FEV_1	-0.191	0.421	Anlamlı korelasyon yok.
Tedavi sonrası kontrol IGF-1 ile Tedavi sonrası kontrol FEV_1	-0.167	0.693	Anlamlı korelasyon yok.
Tedavi sonrası kontrol IGFBP-3 ile Tedavi sonrası kontrol FEV_1	-0.238	0.570	Anlamlı korelasyon yok.

Çocuklarda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri yaş ile beraber artış göstermekte ve pubertede pik değere ulaşmaktadır (26). Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin KF hastalarında normalden daha düşük olduğu da çalışmalarda ifade edilmiştir (28, 29). Bu bilgiler doğrultusunda hastalarımızın serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin yaş ile korelasyon gösterip göstermediğine bakıldı ve hastalarımızın yaş aralıklarına uygun olan sağlıklı çocuklardaki ortalama IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile hastalarımızın bazal IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri kıyaslandı. Sağlıklı çocuklardaki normal IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri için Bereket ve ark. ile Yüksel ve ark.nın çalışmalarında belirtilen ortalama değerler alındı (26, 197).

Yaş ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin korelasyonuna Spearman korelasyon testi ile bakıldı. Yaş ile IGF-1 ve yaş ile IGFBP-3 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon görüldü (kıyaslama sırasına göre $r=0,699$; $p<0,001$ ve $r=0,515$; $p=0,001$).

Normal popülasyonda çalışmalar ile belirlenmiş olan yaşa göre ortalama IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile hastalarımızın değerleri kıyaslandı. Bu kıyaslama yapılırken hastalarımızın herbirinin yaş aralığına uygun olan 37 adet normal IGF-1 ve IGFBP-3 değeri alındı. Normal popülasyona ait verilerin ortalama IGF-1 değeri 293,37 ng/ml, standart sapması ±184,34 ng/ml; hastalarımızın ise ortalama IGF-1 değeri 128,28 ng/ml, standart sapması 89,54 ng/ml olarak saptandı (Tablo 26). Wilcoxon testi ile yapılan kıyaslamada iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Tablo 26. Hastalarımız ile normal popülasyona ait IGF-1 düzeylerinin ortalama ve standart sapması

	n	**Ortalama**	**SD**
Normal popülasyon	37	293,3784	±184,34891
Hastalarımız	37	128,2865	±89,54233

Normal popülasyona ait verilerim ortalama IGFBP-3 değeri 5,83 µg/ml, standart sapması 0,71 µg/ml; hastalarımızın ise ortalama IGFBP-3 değeri 3,49 µg/ml, standart sapması 1,37 µg/ml olarak saptandı (Tablo 27). Wilcoxon testi ile yapılan kıyaslamada iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Tablo 27. Hastalarımız ile normal popülasyona ait IGF-1 düzeylerinin ortalama ve standart sapması

	n	**Ortalama**	**SD**
Normal popülasyon	37	5,8389	±0,71837
Hastalarımız	37	3,4957	±1,37638

KF hastalarımızın eşlik eden klinik durumlarına dair elde edilen verilere göre diğer parametrelerin kıyaslamaları yapıldı. Kız/erkek, pankreas tutulumunun varlığı/yokluğu, DM'un varlığı/yokluğu, MRSA ve *P. aeruginosa* kolonizasyonunun varlığı ve yokluğuna göre diğer parametreler açısından anlamlı fark olup olmadığı incelendi.

Mann-Whitney U testi ile hastaların cinsiyet durumuna göre IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri, ölçülen FEV_1 değerleri, yaş, tanı yaşı, yaşa göre boy Z skoru, yaşa göre tartı Z skoru, yaşa göre VKİ Z skoru, pankreas tutulumu, MRSA ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu açısından farklılık gösterip göstermediğine bakıldı. Kızlar ve erkekler arasında sadece pankreas tutulumu ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. Erkeklerin %95'inde pankreas tutulumu varken; kızların %68'inde pankreas tutulumu mevcuttu. Yine erkeklerin %67'si *P. aeruginosa* ile kolonize iken; kızların %25'i kolonize olarak saptandı. Diğer parametrelerle yapılan kıyaslamalarda p değeri 0.05'in üzerinde sonuçlandı ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Kızlar ve erkeklerin diğer parametreler açısından kıyaslanması

Kıyaslanan parametre	**P değeri**
Bazal IGF-1	0,581
Alevlenme başlangıcı IGF-1	0,939
Alevlenme sonu IGF-1	0,736
Bazal IGFBP-3	0,327
Alevlenme başlangıcı IGFBP-3	0,951
Alevlenme sonu IGFBP-3	0,806
Bazal FEV_1	0,113
Alevlenme başlangıcı FEV_1	0,563
Alevlenme sonu FEV_1	0,262
Yaş	0,168
Tanı yaşı	0,404
Yaşa göre boy Z skoru	0,312
Yaşa göre tartı Z skoru	0,092
Yaşa göre VKİ Z skoru	0,114
Pankreas tutulumu	0,033
MRSA kolonizasyonu	0,422
P. aeruginosa kolonizasyonu	0,013

Mann-Whitney U testi ile hastaların ekzokrin pankreas yetmezliği durumuna göre IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri, ölçülen FEV_1 değerleri, yaş, tanı yaşı, cinsiyet, yaşa göre boy Z skoru, yaşa göre tartı Z skoru, yaşa göre VKİ Z skoru, MRSA ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu açısından farklılık gösterip göstermediğine bakıldı. Bakılan parametreler arasında sadece kız ve erkek hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p=0,033). Pankreas tutulumu saptanan 31 hastanın 20'si (%65) erkek, 11'i (%35) ise kız cinsiyette saptandı. Diğer parametrelerle yapılan kıyaslamalarda p değeri 0.05'in üzerinde sonuçlandı ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29. Pankreas tutulumu olan ve olmayan hastaların diğer parametreler açısından kıyaslanması

Kıyaslanan parametre	**P değeri**
Bazal IGF-1	0,095
Alevlenme başlangıcı IGF-1	0,138
Alevlenme sonu IGF-1	0,095
Bazal IGFBP-3	0,224
Alevlenme başlangıcı IGFBP-3	0,484
Alevlenme sonu IGFBP-3	0,149
Bazal FEV_1	0,099
Alevlenme başlangıcı FEV_1	0,224
Alevlenme sonu FEV_1	0,193
Yaş	0,076
Tanı yaşı	0,693
Cinsiyet	0,033
Yaşa göre boy Z skoru	0,410
Yaşa göre tartı Z skoru	0,323
Yaşa göre VKİ Z skoru	0,354
MRSA kolonizasyonu	0,126
P. aeruginosa kolonizasyonu	0,091

Mann-Whitney U testi ile hastaların MRSA kolonizasyon durumuna göre IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri, ölçülen FEV_1 değerleri, yaş, tanı yaşı, cinsiyet, yaşa göre boy Z skoru, yaşa göre tartı Z skoru, yaşa göre VKİ Z skoru, pankreas tutulumu ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu açısından farklılık gösterip göstermediğine bakıldı. Bakılan parametreler arasında sadece *P. aeruginosa* kolonizasyonu durumu ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,021). MRSA ile kolonize olan 5 hastanın hiçbiri *P. aeruginosa* ile kolonize değildi. *P. aeruginosa* ile kolonize olan 18 hastanın da hiçbiri MRSA ile kolonize değildi. Diğer parametrelerle yapılan kıyaslamalarda p değeri 0.05'in üzerinde sonuçlandı ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 30).

Tablo 30. MRSA kolonizasyonu olan ve olmayan hastaların diğer parametreler açısından kıyaslanması

Kıyaslanan parametre	**P değeri**
Bazal IGF-1	0,982
Alevlenme başlangıcı IGF-1	0,505
Alevlenme sonu IGF-1	0,842
Bazal IGFBP-3	0,549
Alevlenme başlangıcı IGFBP-3	0,564
Alevlenme sonu IGFBP-3	0,965
Bazal FEV_1	0,449
Alevlenme başlangıcı FEV_1	0,488
Alevlenme sonu FEV_1	0,614
Yaş	0,477
Tanı yaşı	0,893
Cinsiyet	0,422
Yaşa göre boy Z skoru	0,912
Yaşa göre tartı Z skoru	0,965
Yaşa göre VKİ Z skoru	0,929
Pankreas tutulumu	0,126
P. aeruginosa kolonizasyonu	0,021

Mann-Whitney U testi ile hastaların *P. aeruginosa* kolonizasyon durumuna göre IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri, ölçülen FEV_1 değerleri, yaş, tanı yaşı, cinsiyet, yaşa göre boy Z skoru, yaşa göre tartı Z skoru, yaşa göre VKİ Z skoru, pankreas tutulumu ve MRSA kolonizasyonu açısından farklılık gösterip göstermediğine bakıldı. Bakılan parametreler arasında sadece MRSA kolonizasyonu durumu ve cinsiyet durumuna göre yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Üst kısımda da belirtildiği gibi MRSA ile kolonize olan 5 hastanın hiçbiri *P. aeruginosa* ile kolonize değildi; *P. aeruginosa* ile kolonize olan 18 hastanın da hiçbiri MRSA ile kolonize değildi. *P. aeruginosa* ile kolonize 18 hastanın 14'ü (%78) erkek, 4'ü (%22) ise kız cinsiyette saptandı. Erkeklerin %67'si *P. aeruginosa*

ile kolonize iken; kızların %25'i kolonize olarak bulundu. Diğer parametrelerle yapılan kıyaslamalarda p değeri 0.05'in üzerinde sonuçlandı ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 31).

Tablo 31. *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan ve olmayan hastaların diğer parametreler açısından kıyaslanması

Kıyaslanan parametre	**P değeri**
Bazal IGF-1	0,421
Alevlenme başlangıcı IGF-1	0,207
Alevlenme sonu IGF-1	0,543
Bazal IGFBP-3	0,832
Alevlenme başlangıcı IGFBP-3	0,395
Alevlenme sonu IGFBP-3	0,523
Bazal FEV_1	0,165
Alevlenme başlangıcı FEV_1	0,322
Alevlenme sonu FEV_1	0,234
Yaş	0,066
Tanı yaşı	0,866
Cinsiyet	0,013
Yaşa göre boy Z skoru	0,288
Yaşa göre tartı Z skoru	0,412
Yaşa göre VKİ Z skoru	0,605
Pankreas tutulumu	0,091
MRSA kolonizasyonu	0,021

37 hastanın sadece 2 tanesinde diabetes mellitus mevcut olduğundan, DM varlığı veya yokluğuna göre diğer parametrelerle kıyaslamalar yapılmamıştır.

5. TARTIŞMA

KF'te akut alevlenme tanısı üzerinde uzlaşıya varılmış bir protokol yoktur ve çoğunlukla klinik değerlendirmeler ışığında tanıya gidilmektedir. Antibiyotik tedavi uygulanmasına rağmen akut alevlenmelerin %25'i akciğer fonksiyonlarında kalıcı kayıplara neden olur. Bu durum mevcut tanı ve tedavi yaklaşımlarının yeterli olmadığını düşündürmektedir (21). Bu nedenle akut alevlenmeyi öngörebilmek, şiddetini saptayabilmek, tedaviye yanıtı değerlendirebilmek ve alevlenme sonrası süreçte gelişebilecek tabloları tahmin edebilmek adına fayda sağlayabilecek biyobelirteçler üzerinde yoğun çalışmalar mevcuttur. Üzerlerinde çalışma yapılan biyobelirteçlerin çoğu kan örneklerinden elde edilenlerdir. Kan örneklerinin yanı sıra balgam ve ekshalasyon havasındaki ürünler de kullanılmaktadır (6).

Shoki ve ark.nın bu konuda çalışılmış olan biyobelirteçler hakkında 2013 yılında yaptığı bir derlemede KF akut akciğer alevlenmesinde kullanılabilecek biyobelirteçlerin sahip olması gereken özelliklere değinilmiştir. Birkaç maddede toplanan bu özellikler şu şekildedir (21).

- Klinik kullanıma uygun olmalı, rutin klinik değerlendirmeye olumlu katkı sağlamalı ve tedavinin etkinliği açısından yüksek oranda anlamlı bilgiler verebilmeli
- Mevcut olan alevlenme durumunu ve alevlenmenin ciddiyetini gösterebilmeli
- Örneğin elde edilmesi ve laboratuvar analizlerinin yapılması uygulanabilir olmalı

Gray ve ark. ile Scott ve ark.nın 2017'de, Shoki ve ark.nın ise 2013'te yapmış olduğu, KF akut akciğer alevlenmesinde biyobelirteçlerin kullanımı ile ilgili derlemelerde henüz alevlenmeyi öngörebilme, tedaviye yanıtı değerlendirebilme ve tedavi sonrası oluşabilecek tabloları tahmin edebilme gibi özelliklere sahip olan, klinik kullanıma uygun bir biyobelirteç saptanabilmiş değildir (6, 21, 198). CRP, IL-6, IL-8, IL-10, ESH, TNF-α, kalprotektin, IL-1ra, laktoferrin gibi birçok biyobelirteç üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu biyobelirteçlerden özellikle CRP ve kalprotektin hakkında anlamlı veriler mevcuttur. Tedavi ile serum CRP düzeylerinde gerçekleşen

düşmenin tedaviye yanıtı değerlendirme; tedavi bitimindeki serum kalprotektin düzeylerinin de bir sonraki alevlenme zamanını tahmin etme yönünden anlamlı sonuçlar verdiği ifade edilmiştir (21).

Bu belirteçlere ek olarak IGF-1 ve IGFBP-3'ün hem KF hastalığı hem de KF akut akciğer alevlenmesi ile ilgili bağlantılarına yönelik çalışmalar da mevcuttur.

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin KF hastalarında normal popülasyona kıyasla daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün büyüme gelişme geriliği ile ilişkilendirilebileceği bazı çalışmalarda ifade edilmiştir (28-30). IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki düşüklüğün hastaların bağışıklık sistemlerine olan etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Yine Rogan ve ark. çalışmalarında KF'li insan ve domuz yenidoğanlarının normalden daha düşük serum IGF-1 düzeylerine sahip olduğunu saptamıştır (29). Bu verilere paralel olarak çalışmamıza dahil edilmiş olan akut alevlenme kliniğine sahip hastaların bazal dönemlerinde ölçülen serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri normal popülasyonla kıyaslandığında, normal popülasyona ait verilerin ortalama IGF-1 değeri 293,37 ng/ml, standart sapması ±184,34 ng/ml; hastalarımızın ise ortalama IGF-1 değeri 128,28 ng/ml, standart sapması 89,54 ng/ml olarak bulunmuştur. Hastalarımızın IGF-1 ve IGBP-3 düzeylerinin normal popülasyon verilerine göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin yaş ile yükseldiği ve özellikler pubertede pik yaptığı bilinmektedir (26, 197). Hastalarımızın IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin yaş ile korelasyon durumuna bakıldığında, yaş ile IGF-1 ve yaş ile IGFBP-3 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon görülmüş (kıyaslama sırasına göre $r=0,699$; $p<0,001$ ve $r=0,515$; $p=0,001$); hastalarımızın IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin literatür verileri ile paralel olarak yaş ile artış gösterdiği saptanmıştır.

Hastalarımızın bazal IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile ilgili bulgular saptandıktan sonra akut alevlenme ile ilişkileri gözden geçirildi. Literatürde IGF-1'in inflamatuar ve immünolojik yanıt ile ilişkili olduğuna dair bulgular mevcuttur. Ashare ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada, sepsis tablosunda gelişen IGF-1

düşüklüğü ile bakteri klirensi arasındaki ilişki irdelenmiş, sepsiste IGF-1 düzeylerinin azalmasının bakteri klirensini olumsuz etkilediği ifade edilmiştir (31). Andreassen ve ark.nın IGF-1 ile inflamasyon belirteçleri olan IL-6 ve CRP arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmalarında IGF-1 ve CRP arasında anlamlı korelasyon olduğu ve inflamasyonun IGF-1 üretimini baskıladığını ifade edilmiştir (195). Gifford ve ark., IGF-1 düzeylerinin akut alevlenme sürecindeki değişimlerini inceleyen ve 18 yaş üstü KF tanılı 12 hastanın yer aldığı çalışmalarında, bazal durumlarında IGF-1 eksikliği bulunan hastaların IGF-1 düzeylerinin akut alevlenme başlangıcında düştüğünü, tedavi ile de düzeylerin yükseldiğini saptamışlardır. KF hastalarında, daha yüksek IGF-1 seviyelerinin daha sağlıklı bir durum ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunduklarını da iddia etmişlerdir (199).

Bizim de çalışmamızda normal popülasyona göre bazal değerleri zaten düşük olan serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri, inflamasyonun yoğun olduğu akut alevlenmenin başladığı dönemde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş göstermiştir ($p<0.001$). Bazal dönemde 128,28 ng/ml ortalama ve 101 ng/ml ortanca değerlere sahip olan IGF-1 düzeyleri, alevlenme başlangıcında ortalama değerde %22,8 azalma göstererek 98,91 ng/ml'ye, ortanca değer olarak da %24,3 azalma göstererek 76,40 ng/ml'ye düşmüştür. Bazal dönemde 3,49 µg/ml ortalama ve 3,17 µg/ml ortanca değerlere sahip olan IGFBP-3 düzeyleri, alevlenme başlangıcında ortalama değerde %16 azalma göstererek 2,93 µg/ml'ye, ortanca değer olarak da %16,4 azalma göstererek 2,65 µg/ml'ye düşmüştür.

IV antibiyoterapi sonrası alevlenme tedavisinin tamamlandığı gün alınan örneklerden elde edilen değerler alevlenme başlangıcındaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.001$). Uygulanan tedaviler ile ortalama ve ortanca IGF-1 düzeyleri alevlenme başlangıcındaki ortalama değere göre %28,8 artış göstererek 139 ng/ml'ye, ortanca değere göre de %29,9 artış göstererek 109 ng/ml'ye yükselmiştir. Ortalama ve ortanca IGFBP-3 düzeyleri ise alevlenme başlangıcındaki ortalama değere göre %24,8 artış göstererek 3,90 µg/ml'ye, ortanca değere göre de %25,3 artış göstererek 3,55 µg/ml'ye yükselmiştir.

Bazal ile alevlenme sonu dönemlerindeki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Fark saptanmamasına rağmen hem IGF-1 hem de IGFBP-3 düzeylerinin ortalama ve ortanca değerlerinin tedavi ile bazal dönemin de üzerine çıkması dikkat edilecek hususlardandır.

Çalışmamızın ana savlarından olan akut alevlenme ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde düşme olduğu ve tedavi ile de tekrar yükseldikleri durumu hastalarımızdan elde ettiğimiz verilerde gösterilmiştir. Ayrıca hastalarımız istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da uygulanan tedaviler ile bazal değerlerinden daha yüksek IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine ulaşmışlardır.

Tedavi sonrası dönemde kontrol amaçlı kan örnekleri alınabilen 16 hastalık grupta yapılan değerlendirmelerde ise tedavi sonrası kontrol dönemlerde elde edilen IGF-1 ve IGFBP-3 sonuçlarının bazal ve alevlenme sonu dönem ile istatistiksel açıdan benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0.05$). Aralarında anlamlı fark olmasa da bu 16 hastalık grup verilerinin sonuçlarına göre en yüksek IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri alevlenme sonu dönemde elde edilmiştir (sırasıyla 141,80 ng/ml ve 3,81 µg/ml). Bazal (126,43 ng/ml ve 3,29 µg/ml) ve tedavi sonrası kontrol (125,15 ng/ml ve 3,39 µg/ml) dönemlerinin sonuçları birbirlerine daha yakındır. Bu sonuçlara göre tedavi ile tepe noktaya ulaşan IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri taburculuk sonrasındaki 1 aylık dönemde belirli bir oranda düşüş göstermiş (bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı değildir) ve bazal dönemlerdeki değerlere daha yakın hale gelmiştir.

Alevlenme ile gözlenen düşüşün ve tedavi ile gözlenen yükselişin yüzde değişimlerine bakıldığında, IGF-1'deki değişimin (önce azalma, sonra artma) IGFBP-3'e göre daha yüksek olduğu görülmekle birlikte; IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin 4 ayrı klinik dönemde birbiri ile korelasyon gösterdiği de korelasyon testleri ile gösterilmiştir.

KF hastalarının rutin takiplerinde ve solunum fonksiyonlarındaki bozulma ile ilgili niceliksel veriler sunması bakımından akut alevlenme tanısında, tedaviye yanıtta ve tedavi sonrasındaki takip sürecinde sıklıkla kullanılan solunum fonksiyon

testleri uygun yaşa sahip olan ve SFT yapabilen hastalarımıza (n=20) uygulanmış ve hastalarımızın % FEV_1 değerleri elde edilmiştir. Bazal dönemde 78,7 ortalama ve 82 ortanca değerlere sahip olan FEV_1 ölçümleri, alevlenme başlangıcında ortalama değerde %24,3 azalma göstererek 59,5'e, ortanca değerde de %27,4 azalma göstererek 59,5'e düşmüştür. Bazal döneme göre alevlenme başlangıcındaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Uygulanan tedaviler sonrası alevlenme tedavisinin bitiminde yapılan SFT'lerle elde edilen %FEV_1 değerleri alevlenme başlangıcı ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir yükseliş saptanmıştır ($p<0.001$). Tedavi bitiminde ortalama ve ortanca %FEV_1 değerleri alevlenme başlangıcındaki ortalama değere göre %20 artış göstererek 74,5'e, ortanca değere göre de %19,6 artış göstererek 74'e yükselmiştir. FEV_1 değerlerinin bazal döneme göre alevlenme başlangıcında düştüğü ve tedavi ile tekrar yükseldiği hastalarımızda da gösterilmiştir.

IGF-1, IGFBP-3 ve FEV_1'in alevlenme kliniğinin başlaması ile bazal döneme göre düştüğü, tedavi ile de yükselme gösterdiği elde ettiğimiz sonuçlar ile gösterilmesine rağmen, yapılan korelasyon testlerinde IGF-1 ve IGFBP-3'ün FEV_1 ile korelasyon göstermediği saptanmıştır.

Hastalarımızın kız/erkek, pankreas tutulumunun varlığı/yokluğu, DM'un varlığı/yokluğu, MRSA ve *P. aeruginosa* kolonizasyonunun varlığı ve yokluğuna göre diğer parametreler açısından anlamlı fark olup olmadığı incelenmiştir.

2 hastada DM varlığı saptandığı için DM açısından inceleme yapılmamıştır.

Kız ve erkekler arasında yapılan kıyaslamalarda sadece erkeklerde pankreas tutulumunun ($p<0.05$) ve *P. aeruginosa* kolonizasyonunun ($p<0.05$) anlamlı olarak daha fazla oranda olduğu saptanmıştır. Literatürde KF hastası olan kızların erkeklere göre sağkalım oranı ve beklenen yaşam süresinin daha düşük, *P. aeruginosa* kolonizasyonu ve *B. cepacia* enfeksiyonununun ise daha yüksek olduğuna yönelik veriler mevcutken (200, 201), pankreas tutulumunun cinsiyet ile farklılık gösterdiğine dair veri bulunamamıştır. Çalışmamızda erkeklerde pankreas tutulumunun ve *P. aeruginosa* kolonizasyonunun daha yüksek oranda çıkmış olması,

hasta popülasyonumuzun genel KF hastalarımız yerine belirli bir dönem aralığında akut alevlenme geçiren hastalarımızdan oluşmuş olmasına ve hasta sayımızın yeterince fazla olmamasına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Pankreas tutulumunun varlığı/yokluğuna göre yapılan kıyaslamalarda erkeklerde daha yüksek oranda var olması dışında diğer parametreler açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum olası nedenleri bir üst paragrafta tartışılmıştır.

MRSA kolonizasyonunun varlığı/yokluğuna göre yapılan kıyaslamalarda gruplar arasında diğer parametreler açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

P. aeruginosa kolonizasyonunun varlığı/yokluğuna göre yapılan kıyaslamalarda gruplar arasında cinsiyet dışında diğer parametreler açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Erkeklerde daha yüksek oranda kolonizasyon saptanması durumunun olası nedenleri birkaç üst paragrafta tartışılmıştır.

6. SONUÇLAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda KF tanısıyla takip edilen ve akut akciğer alevlenmesi ile servise yatırılarak IV antibiyoterapi uygulanan 37 hastanın akut alevlenme dönemleri ile serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişkinin prospektif olarak araştırıldığı çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Hastalarımızın %43,2'si (n=16) kız, %56,8'i (n=21) erkektir. Erkek/kız oranı 1,31'dir.

2. Hastalarımız 0-18 yaş aralığındadır ve ortalama 96,95±62,56 ay ve ortancası 96 aydır. Tanı aldıkları yaş ortalaması 22,35±47,91 ay olup, ortancası 3 aydır.

3. Hastalarımızın %83,8'inde (n=31) pankreas tutulumu, %5,4'ünde (n=2) DM, %48,6'sında (n=18) MRSA kolonizasyonu ve %13,5'inde (n=5) *P. aeruginosa* kolonizasyonu saptanmıştır.

4. Hastalarımızın bazal dönem IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri normal popülasyonun ortalama değerleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Mevcut bilimsel verilere uygun olarak hastalarımızın bazal IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri yaş ile korelasyon göstermektedir.

5. IGF-1 düzeyleri alevlenme başlangıcında bazal döneme göre ortalama değerde %22,8'lik, ortanca değerde de %24,3'lük azalma göstermiştir. Alevlenme sonu dönemde ise tedavi ile beraber ortalama değerde %28,8'lik, ortanca değerde de %29,9'luk artış göstermiş ve bazal dönemdeki düzeylerin üzerine çıkmıştır. Saptanan düşüş ve yükselişler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

6. IGFBP-3 düzeyleri alevlenme başlangıcında bazal döneme göre ortalama değerde %16'lık, ortanca değerde de %16,4'lük azalma göstermiştir.

Alevlenme sonu dönemde ise tedavi ile beraber ortalama değerde %24,8'lik, ortanca değerde de %25,3'lük artış göstermiş ve bazal dönemdeki düzeylerin üzerine çıkmıştır. Saptanan düşüş ve yükselişler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

7. Hastalarımızın FEV_1 ölçümleri alevlenme başlangıcında bazal döneme göre ortalama değerde %24,3'lük, ortanca değerde de %27,4'lük azalma göstermiştir. Alevlenme sonu dönemde ise tedavi ile beraber ortalama değerde %20'lik, ortanca değerde de %19,6'lık artış göstermiştir. Saptanan düşüş ve yükselişler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

8. IGF-1 ve IGFBP-3 ile FEV_1 değerleri arasında korelasyon gösterilememiştir.

9. Hastalarımızın kız/erkek, pankreas tutulumunun varlığı/yokluğu, DM'un varlığı/yokluğu, MRSA ve *P. aeruginosa* kolonizasyonunun varlığı/yokluğu durumlarının IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

10. Elde ettiğimiz verilerin serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin alevlenme tanısı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından anlamlı sonuçlar içerdiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle hastalardan fazla miktarda kan örneği alınmasını gerektirmeyen, alevlenme ile ilişkisi üzerinde çalışma yapılan birçok biyobelirtece göre laboratuvar ortamında çok daha kolay çalışılabilen ve daha hızlı sonuç alınabilen özelliklere sahip olan IGF-1 ve IGFBP-3'ün, KF hastalarının akut alevlenme dönemlerinde kullanılabilmesi yönünde umut verici sonuçlar elde ettiğimizi ve yapılacak daha fazla klinik çalışmalarla bu durumun irdelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Andersen D.H. and Hodges R.G., Celiac syndrome: V. genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of etiology. American journal of diseases of children, 1946. 72(1): p. 62-80.
2. Gadsby D.C., Vergani P., and Csanády L., The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. Nature, 2006. 440(7083): p. 477-483.
3. O'Sullivan B.P.e.a., Cystic fibrosis. The Lancet, 2009. 373(9678): p. 1891-1904.
4. Gibson R.L., Burns J.L., and Ramsey B.W., Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine, 2003. 168(8): p. 918-951.
5. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi. Vol. 12. 2011, İstanbul: Aves.
6. Scott L.K. and Toner R., Clinically Promising Biomarkers in Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. Lung, 2017: p. 1-5.
7. Rosenfeld M., et al., Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. The Journal of pediatrics, 2001. 139(3): p. 359-365.
8. Goss C.H. and Burns J.L., Exacerbations in cystic fibrosis· 1: epidemiology and pathogenesis. Thorax, 2007. 62(4): p. 360-367.
9. Bilton D., et al., Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. Journal of Cystic Fibrosis, 2011. 10: p. S79-S81.
10. Anstead M., et al., Pulmonary exacerbations in CF patients with early lung disease. Journal of Cystic Fibrosis, 2014. 13(1): p. 74-79.
11. Wagener J.S., et al., Oral, inhaled, and intravenous antibiotic choice for treating pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Pediatric pulmonology, 2013. 48(7): p. 666-673.
12. Cystic Fibrosis Foundaiton Patient Registry. In: 2015 Annual Data Report, Marshall B.C., Editor. 2016, Cystic Fibrosis Foundation: Bethesda, Maryland.

13. Heltshe S.L., et al., Short-term and long-term response to pulmonary exacerbation treatment in cystic fibrosis. Thorax, 2015: p. thoraxjnl-2014-206750.
14. Sanders D.B., et al., Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. American journal of respiratory and critical care medicine, 2010. 182(5): p. 627-632.
15. Etherington C., et al., The role of respiratory viruses in adult patients with cystic fibrosis receiving intravenous antibiotics for a pulmonary exacerbation. Journal of Cystic Fibrosis, 2014. 13(1): p. 49-55.
16. Huang Y.J. and LiPuma J.J., The microbiome in cystic fibrosis. Clinics in chest medicine, 2016. 37(1): p. 59-67.
17. Bartlett J.A., et al., Newborn cystic fibrosis pigs have a blunted early response to an inflammatory stimulus. American journal of respiratory and critical care medicine, 2016. 194(7): p. 845-854.
18. Flume P.A., et al., Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. American journal of respiratory and critical care medicine, 2009. 180(9): p. 802-808.
19. Sequeiros I.M. and Jarad N.A., Extending the course of intravenous antibiotics in adult patients with cystic fibrosis with acute pulmonary exacerbations. Chronic respiratory disease, 2012. 9(4): p. 213-220.
20. VanDevanter D.R., et al., Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. Respiratory research, 2010. 11(1): p. 137.
21. Shoki A.H., et al., Systematic review of blood biomarkers in cystic fibrosis pulmonary exacerbations. Chest, 2013. 144(5): p. 1659-1670.
22. Carmody L.A., et al., Changes in cystic fibrosis airway microbiota at pulmonary exacerbation. Annals of the American Thoracic Society, 2013. 10(3): p. 179-187.
23. Ordoñez C.L., et al., Inflammatory and microbiologic markers in induced sputum after intravenous antibiotics in cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine, 2003. 168(12): p. 1471-1475.

24. Colombo C., et al., Cytokine levels in sputum of cystic fibrosis patients before and after antibiotic therapy. Pediatric pulmonology, 2005. 40(1): p. 15-21.
25. van Horck M., et al., Biomarkers in exhaled breath condensate are not predictive for pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis: results of a one-year observational study. PloS one, 2016. 11(4): p. e0152156.
26. Bereket A., et al., Serum IGF-I and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. Hormone Research in Paediatrics, 2006. 65(2): p. 96-105.
27. Günöz H., Büyüme Bozuklukları, in Çocuk Endokrinolojisi, Peyami Cinaz F.D., Ayşehan Akıncı, Behzat Özkan, Bumin Dündar, Ayhan Abacı, Teoman Akçay, Editor. 2014, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. p. 34-35.
28. Laursen E., et al., Diminished concentrations of insulin-like growth factor I in cystic fibrosis. Archives of disease in childhood, 1995. 72(6): p. 494-497.
29. Rogan M.P., et al., Pigs and humans with cystic fibrosis have reduced insulin-like growth factor 1 (IGF1) levels at birth. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010. 107(47): p. 20571-20575.
30. Ozen M., et al., Relation between serum Insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels, clinical status and growth parameters in prepubertal cystic fibrosis patients. Pediatrics international, 2004. 46(4): p. 429-435.
31. Ashare A., et al., Insulin-like growth factor-1 improves survival in sepsis via enhanced hepatic bacterial clearance. American journal of respiratory and critical care medicine, 2008. 178(2): p. 149-157.
32. Littlewood J.M., History of cystic fibrosis, in Cystic Fibrosis, Margaret Hodson D.G., Andrew Bush, Editor. 2007, Hodder Arnold: London. p. 3.
33. Romeo G., Devoto M., and Galietta L.J.V., Why is the cystic fibrosis gene so frequent? Human genetics, 1989. 84(1): p. 1-5.
34. Hamosh A., et al., Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. The Journal of pediatrics, 1998. 132(2): p. 255-259.

35. Jorde L.B. and Lathrop G., A test of the heterozygote-advantage hypothesis in cystic fibrosis carriers. American journal of human genetics, 1988. 42(6): p. 808.
36. Rodman D. and Zamudio S., The cystic fibrosis heterozygote—advantage in surviving cholera? Medical hypotheses, 1991. 36(3): p. 253-258.
37. Gabriel S.E., et al., Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. Science-New York Then Washington, 1994: p. 107-107.
38. Beaudet A., et al., Statement from the National Institutes of Health workshop on population screening for the cystic fibrosis gene. New England Journal of Medicine, 1990. 323(1): p. 70-71.
39. Kerem B., et al., Identification of the cystic firbrosis gene: genetic analysis. Science, 1989. 245(4922): p. 1073.
40. Riordan J.R., et al., Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science, 1989. 245(4922): p. 1066.
41. Bradbury N.A. and Jilling T., Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. Science, 1992. 256(5056): p. 530.
42. Randak C. and Welsh M.J., An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. Cell, 2003. 115(7): p. 837-850.
43. Tsui L.C. and Durie P., Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Hospital practice, 1997. 32(6): p. 115-142.
44. Clain J., et al., Misprocessing of the CFTR protein leads to mild cystic fibrosis phenotype. Human mutation, 2005. 25(4): p. 360-371.
45. Reddy M., Light M., and Quinton P., Activation of the epithelial Na+ channel (ENaC) requires CFTR Cl-channel function. Nature, 1999. 402(6759): p. 301-304.
46. Sosnay P.R., et al., Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Nature genetics, 2013. 45(10): p. 1160-1167.
47. Rowntree R.K. and Harris A., The phenotypic consequences of CFTR mutations. Annals of human genetics, 2003. 67(5): p. 471-485.

48. Boyle M.P. and De Boeck K., A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. The Lancet Respiratory Medicine, 2013. 1(2): p. 158-163.
49. McKone E.F., et al., Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. The Lancet, 2003. 361(9370): p. 1671-1676.
50. Kerem E., Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: mutation-specific therapy. Pediatric pulmonology, 2005. 40(3): p. 183-196.
51. Bobadilla J.L., et al., Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. Human mutation, 2002. 19(6): p. 575-606.
52. Genetics E.W.G.o.C., Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. Human Genetics, 1990. 85: p. 436-445.
53. Yılmaz E., et al., Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. Human heredity, 1995. 45(3): p. 175-177.
54. Dayangaç D., et al., Mutations of the CFTR gene in Turkish patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. Human Reproduction, 2004. 19(5): p. 1094-1100.
55. Dong Q., Randak C.O., and Welsh M.J., A mutation in CFTR modifies the effects of the adenylate kinase inhibitor Ap 5 A on channel gating. Biophysical journal, 2008. 95(11): p. 5178-5185.
56. Le Drévo M.A., et al., Annexin A5 increases the cell surface expression and the chloride channel function of the ΔF508-cystic fibrosis transmembrane regulator. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2008. 1782(10): p. 605-614.
57. Michoud M.C., et al., Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance channel in human airway smooth muscle. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2009. 40(2): p. 217-222.
58. Cant N., Pollock N., and Ford R.C., CFTR structure and cystic fibrosis. The international journal of biochemistry & cell biology, 2014. 52: p. 15-25.

59. Collaco J.M. and Cutting G.R., Update on gene modifiers in cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine, 2008. 14(6): p. 559.
60. Büscher R. and Grasemann H., Disease modifying genes in cystic fibrosis: therapeutic option or one-way road? Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 2006. 374(2): p. 65-77.
61. Soferman R., Immunopathophysiologic mechanisms of cystic fibrosis lung disease. Imaj-Ramat Gan-, 2006. 8(1): p. 44.
62. Matsui H., et al., Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. Cell, 1998. 95(7): p. 1005-1015.
63. Boucher R.C., Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annu. Rev. Med., 2007. 58: p. 157-170.
64. Pezzulo A.A., et al., Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. Nature, 2012. 487(7405): p. 109-113.
65. Southern K.W., Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. Respiration, 2007. 74(3): p. 241-251.
66. Burgel P. and Nadel J., Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. European Respiratory Journal, 2008. 32(4): p. 1068-1081.
67. Heijerman H., Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review. Journal of Cystic Fibrosis, 2005. 4: p. 3-5.
68. Chen J., et al., Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelia leads to excess intracellular H 2 O 2 and inflammatory cytokine production. PLoS One, 2008. 3(10): p. e3367.
69. Rao S. and Grigg J., New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. Archives of disease in childhood, 2006. 91(9): p. 786-788.
70. Dubin P., McAllister F., and Kolls J., Is cystic fibrosis a TH17 disease? Inflammation Research, 2007. 56(6): p. 221.
71. Griese M., et al., Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. European Respiratory Journal, 2008. 32(3): p. 783-795.

72. Petit-Bertron A.F., et al., Circulating and airway neutrophils in cystic fibrosis display different TLR expression and responsiveness to interleukin-10. Cytokine, 2008. 41(1): p. 54-60.
73. Cowburn A.S., et al., Advances in neutrophil biology: clinical implications. CHEST Journal, 2008. 134(3): p. 606-612.
74. Jacquot J., Tabary O., and Clement A., Hyperinflammation in airways of cystic fibrosis patients: what's new? Expert review of molecular diagnostics, 2008. 8(4): p. 359-363.
75. Schwarzer C., et al., Oxidative stress caused by pyocyanin impairs CFTR Cl− transport in human bronchial epithelial cells. Free Radical Biology and Medicine, 2008. 45(12): p. 1653-1662.
76. Rahman H.A., et al., Faecal elastase-1 concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. Acta Paediatrica, 2006. 95(9): p. 1066-1069.
77. Walkowiak J., et al., Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2005. 40(2): p. 199-201.
78. Stalvey M.S., et al., Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after β-cell injury. Diabetes, 2006. 55(7): p. 1939-1945.
79. Krysa J. and Steger A., Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. Pancreatology, 2007. 7(5-6): p. 470-478.
80. Dondos V. and Westaby D., Liver, biliary and pancreatic disease, in Cystic fibrosis Margaret Hodson D.G., Andrew Bush, Editor. 2007: London. p. 255-259.
81. Colombo C., Liver disease in cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine, 2007. 13(6): p. 529-536.
82. Colombo C., et al., Liver disease in cystic fibrosis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2006. 43(1): p. S49-S55.
83. Jouret F. and Devuyst O., CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 2009. 457(6): p. 1227.

84. Littlewood J.M., Wolfe S.P., and Conway S.P., Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. Pediatric pulmonology, 2006. 41(1): p. 35-49.
85. Greger R., Role of CFTR in the colon. Annual Review of Physiology, 2000. 62(1): p. 467-491.
86. Wallis C., Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. 2006, Saunders Elsevier.
87. Wallis C., Diagnosis of cystic fibrosis, in Cystic Fibrosis, Margaret Hodson D.G., Andrew Bush, Editor. 2007, Hodder Arnold: London. p. 99-108.
88. De Boeck K., et al., Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax, 2006. 61(7): p. 627-635.
89. Yalçın E., Kistik fibroziste klinik bulgular ve tanı, in Çocuk Göğüs Hastalıkları, Dağlı E., Karakoç F., Editor. 2007, Nobel Matbaacılık: İstanbul. p. 225-230.
90. Robinson P., Cystic fibrosis. Thorax, 2001. 56: p. 237-241.
91. Rosenstein B.J. and Cutting G.R., The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. The Journal of pediatrics, 1998. 132(4): p. 589-595.
92. Çetin İ., Kistik fibroziste solunum sistemi belirtileri. Katkı Pediatri Dergisi, 2002. 23: p. 150-156.
93. Özçelik U., Kistik fibrosis, in Yurdakök Pediatri, Yurdakök M., Editor. 2017, Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara. p. 2885-2897.
94. McCormick J., et al., Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. European journal of human genetics: EJHG, 2002. 10(10): p. 583.
95. Lykavieris P., Bernard O., and Hadchouel M., Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. Archives of disease in childhood, 1996. 75(1): p. 67-70.
96. Yüce A., Kistik fibroziste gastrointestinal tutulum. Katkı Pediatri Dergisi, 2002. 23: p. 157-170.
97. Franco L.P., et al., Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. Brazilian journal of otorhinolaryngology, 2009. 75(6): p. 806-813.

98. Wiatrak B.J., Myer C.M., and Cotton R.T., Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. American Journal of Diseases of Children, 1993. 147(3): p. 258-260.
99. Kang S.H., et al., Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2015. 41(1): p. 65-76.
100. Ryan M.W., Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 2008. 16(3): p. 231-236.
101. Elmas C., Kistik fibroziste diğer sistem belirti ve bulguları. Katkı Pediatri Dergisi, 2002. 23: p. 179-196.
102. Yung M.W., Gould J., and Upton G.J., Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 2002. 111(12): p. 1081-1086.
103. Mainz J.G. and Koitschev A., Management of chronic rhinosinusitis in CF. Journal of Cystic Fibrosis, 2009. 8: p. S10-S14.
104. Balfour I.M. and Elborn J.S., Clinical aspects of Cystic fibrosis, in Cystic Fibrosis, Margaret Hodson D.G., Andrew Bush, Editor. 2007, Hodder Arnold: London. p. 137-291.
105. Davis P.D., Pulmonary disease in cystic fibrosis, in Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children, Chernick V., et al., Editors. 2006, Saunders: Philadelphia. p. 873-887.
106. Ratjen F. and Döring G., Cystic fibrosis. The Lancet, 2003. 361(9358): p. 681-689.
107. Knowles M.R. and Durie P.R., What Is Cystic Fibrosis? New England Journal of Medicine, 2002. 347(6): p. 439-442.
108. Doull I.J., Recent advances in cystic fibrosis. Archives of disease in childhood, 2001. 85(1): p. 62-66.
109. Davies J.C., Alton E.W.F.W., and Bush A., Cystic fibrosis. BMJ, 2007. 335(7632): p. 1255-1259.

110. de Jong P.A., et al., Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. Thorax, 2006. 61(1): p. 80-85.
111. Merlo C.A. and Boyle M.P., Modifier genes in cystic fibrosis lung disease. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2003. 141(4): p. 237-241.
112. Salvatore F., Scudiero O., and Castaldo G., Genotype–phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. American journal of medical genetics, 2002. 111(1): p. 88-95.
113. Boyle M.P., Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. Current opinion in pulmonary medicine, 2003. 9(6): p. 498-503.
114. Pekcan S., et al., A 4-month-old boy with acrodermatitis enteropathica-like symptoms. European journal of pediatrics, 2009. 168(1): p. 119-121.
115. Coutts J., et al., Clinical course of patients with cystic fibrosis presenting with meconium ileus. British journal of surgery, 1997. 84(4): p. 555-555.
116. Kose M., et al., An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. European journal of pediatrics, 2008. 167(1): p. 115-116.
117. Mastella G., et al., Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. European Respiratory Journal, 2000. 16(3): p. 464-471.
118. Akata D., et al., Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. European journal of radiology, 2002. 41(1): p. 26-33.
119. Maisonneuve P., et al., Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. Journal of the National Cancer Institute, 2003. 95(5): p. 381-387.
120. Elder D.A., et al., Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in children and adolescents with cystic fibrosis and no prior history of diabetes. The Journal of pediatrics, 2007. 151(6): p. 653-658.
121. O'Riordan S.M., et al., Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatric diabetes, 2009. 10(s12): p. 43-50.
122. Döring G. and Conway S.P., Osteoporosis in cystic fibrosis. Jornal de pediatria, 2008. 84(1): p. 1-3.

123. Cobanoglu N., et al., Relation of bone mineral density with clinical and laboratory parameters in pre-pubertal children with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology, 2009. 44(7): p. 706-712.
124. Marshall B., et al., Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. The Journal of pediatrics, 2005. 146(5): p. 681-687.
125. Farrell P.M., et al., Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. The Journal of pediatrics, 2008. 153(2): p. S4-S14.
126. Ozcelik U., et al., Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. Turk J Pediatr, 2004. 46(1): p. 22-7.
127. Rajan S. and Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. in Seminars in respiratory infections. 2002.
128. Foweraker J., Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. British medical bulletin, 2009. 89(1): p. 93-110.
129. Saiman L., Microbiology of early CF lung disease. Paediatric respiratory reviews, 2004. 5: p. S367-S369.
130. De Boeck K., et al., Epidemiology of Burkholderia cepacia complex colonisation in cystic fibrosis patients. European Respiratory Journal, 2004. 23(6): p. 851-856.
131. Döring G., Hoiby N., and Group C.S., Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. Journal of cystic fibrosis, 2004. 3(2): p. 67-91.
132. Stone A. and Saiman L., Update on the epidemiology and management of Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant Staphylococcus aureus, in patients with cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine, 2007. 13(6): p. 515-521.
133. Goerke C., et al., Molecular Epidemiology of Community-Acquired Staphylococcus auveus in Families with and without Cystic Fibrosis Patients. Journal of Infectious Diseases, 2000. 181(3): p. 984-989.
134. Conway S. and Denton M., Staphylococcus aureus and MRSA, in Cystic Fibrosis in the 21st Century, Bush A., et al., Editors. 2006, Karger AG: Switzerland. p. 153-159.

135. Elston C. and Geddes D. Inflammation in Cystic Fibrosis-When and Why? Friend or Foe? in Seminars in respiratory and critical care medicine. 2007. Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
136. LiPuma J.J., et al., Disproportionate distribution of Burkholderia cepacia complex species and transmissibility markers in cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine, 2001. 164(1): p. 92-96.
137. Mahenthiralingam E., Baldwin A., and Dowson C.G., Burkholderia cepacia complex bacteria: opportunistic pathogens with important natural biology. Journal of applied microbiology, 2008. 104(6): p. 1539-1551.
138. Olivier K.N., et al., Nontuberculous mycobacteria: II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. American journal of respiratory and critical care medicine, 2003. 167(6): p. 835-840.
139. Que C. and Geddes D., Respiratory fungal infections and allergic bronchopulmonary aspergillosis, in Cystic Fibrosis in the 21st century. 2006, Karger Publishers. p. 166-172.
140. Stevens D.A., et al., Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clinical Infectious Diseases, 2003. 37(Supplement 3): p. S225-S264.
141. Pihet M., et al., Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis–a review. Medical mycology, 2009. 47(4): p. 387-397.
142. Wat D., et al., The role of respiratory viruses in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis, 2008. 7(4): p. 320-328.
143. Groman J.D., et al., Phenotypic and genetic characterization of patients with features of “nonclassic” forms of cystic fibrosis. The Journal of pediatrics, 2005. 146(5): p. 675-680.
144. Yalçın E., Kistik Fibrozis Tanısı, Prenatal Tanı Yöntemleri ve Yenidoğan Taramaları. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007. 3(14): p. 9-13.
145. Comeau A.M., et al., Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic

fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. Pediatrics, 2004. 113(6): p. 1573-1581.

146. Gibson L.E. and Cooke R.E., A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics, 1959. 23(3): p. 545-549.
147. Southern K.W., et al., A modified technique for measurement of nasal transepithelial potential difference in infants. The Journal of pediatrics, 2001. 139(3): p. 353-358.
148. Castellani C., et al., Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. Journal of cystic fibrosis, 2008. 7(3): p. 179-196.
149. Wallis C., et al., Stool elastase as a diagnostic test for pancreatic function in children with cystic fibrosis. The Lancet, 1997. 350(9083): p. 1001.
150. Egan M., Green D., and Voynow J., Cystic Fibrosis, in Nelson Textbook of Pediatrics, Kliegman R., et al., Editors. 2016, Elsevier: Philadelphia. p. 2098-2113.
151. Tay G.T., Reid D.W., and Bell S.C. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis (CF) and non-CF bronchiectasis. in Seminars in respiratory and critical care medicine. 2015. Thieme Medical Publishers.
152. Smyth A., Prophylactic antibiotics in cystic fibrosis: a conviction without evidence? Pediatric pulmonology, 2005. 40(6): p. 471-476.
153. Ratjen F., et al., Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of P. aeruginosa acquisition in patients with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology, 2001. 31(1): p. 13-16.
154. Høiby N., Frederiksen B., and Pressler T., Eradication of early Pseudomonas aeruginosa infection. Journal of Cystic Fibrosis, 2005. 4: p. 49-54.
155. Treggiari M.M., et al., Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2011. 165(9): p. 847-856.

156. Ratjen F., et al., Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax, 2010. 65(4): p. 286-291.
157. Bhatt J.M., Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. European Respiratory Review, 2013. 22(129): p. 205-216.
158. Canton R., et al., Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. Clinical microbiology and infection, 2005. 11(9): p. 690-703.
159. Li Z., et al., Longitudinal development of mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. Jama, 2005. 293(5): p. 581-588.
160. Tiddens H. and Devadason S., Delivery of therapy to the cystic fibrosis lung, in Cystic Fibrosis, Margaret Hodson D.G., Andrew Bush, Editor. 2007, Hodder Arnold: London. p. 185-198.
161. Ramsey B.W., et al., Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. New England Journal of Medicine, 1999. 340(1): p. 23-30.
162. Mogayzel Jr P.J., et al., Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. American journal of respiratory and critical care medicine, 2013. 187(7): p. 680-689.
163. Assael B.M., et al., Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. Journal of Cystic fibrosis, 2013. 12(2): p. 130-140.
164. Frederiksen B., et al., Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: Results of aggressive treatment. Pediatric pulmonology, 1996. 21(3): p. 153-158.
165. Garske L., et al., Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. Journal of Hospital Infection, 2004. 56(3): p. 208-214.
166. Amsden G., Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections

and chronic inflammatory pulmonary conditions? Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005. 55(1): p. 10-21.

167. Clement A., et al., Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. Thorax, 2006. 61(10): p. 895-902.
168. Thomson J.M., et al., Pulse intravenous methylprednisolone for resistant allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Pediatric pulmonology, 2006. 41(2): p. 164-170.
169. Elphick H.E. and Southern K.W., Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. The Cochrane Library, 2016.
170. Balfour-Lynn I.M., et al., Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. 173(12): p. 1356-1362.
171. Dodd M. and Prasad S., Physiotherapy management of cystic fibrosis. Chronic Respiratory Disease, 2005. 2(3): p. 139-149.
172. Suri R., The use of human deoxyribonuclease (rhDNase) in the management of cystic fibrosis. BioDrugs, 2005. 19(3): p. 135-144.
173. Quan J.M., et al., A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. The Journal of pediatrics, 2001. 139(6): p. 813-820.
174. Donaldson S.H., et al., Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. N Engl j med, 2006. 2006(354): p. 241-250.
175. McKenzie S., et al., Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. Pediatric pulmonology, 2007. 42(10): p. 928-937.
176. Wainwright C.E., et al., Effect of Bronchoalveolar Lavage–directed therapy on Pseudomonas aeruginosa infection and structural lung injury in children with Cystic Fibrosis: A randomized trial. Jama, 2011. 306(2): p. 163-171.
177. Fauroux B., Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med, 2010. 4(1): p. 39-46.

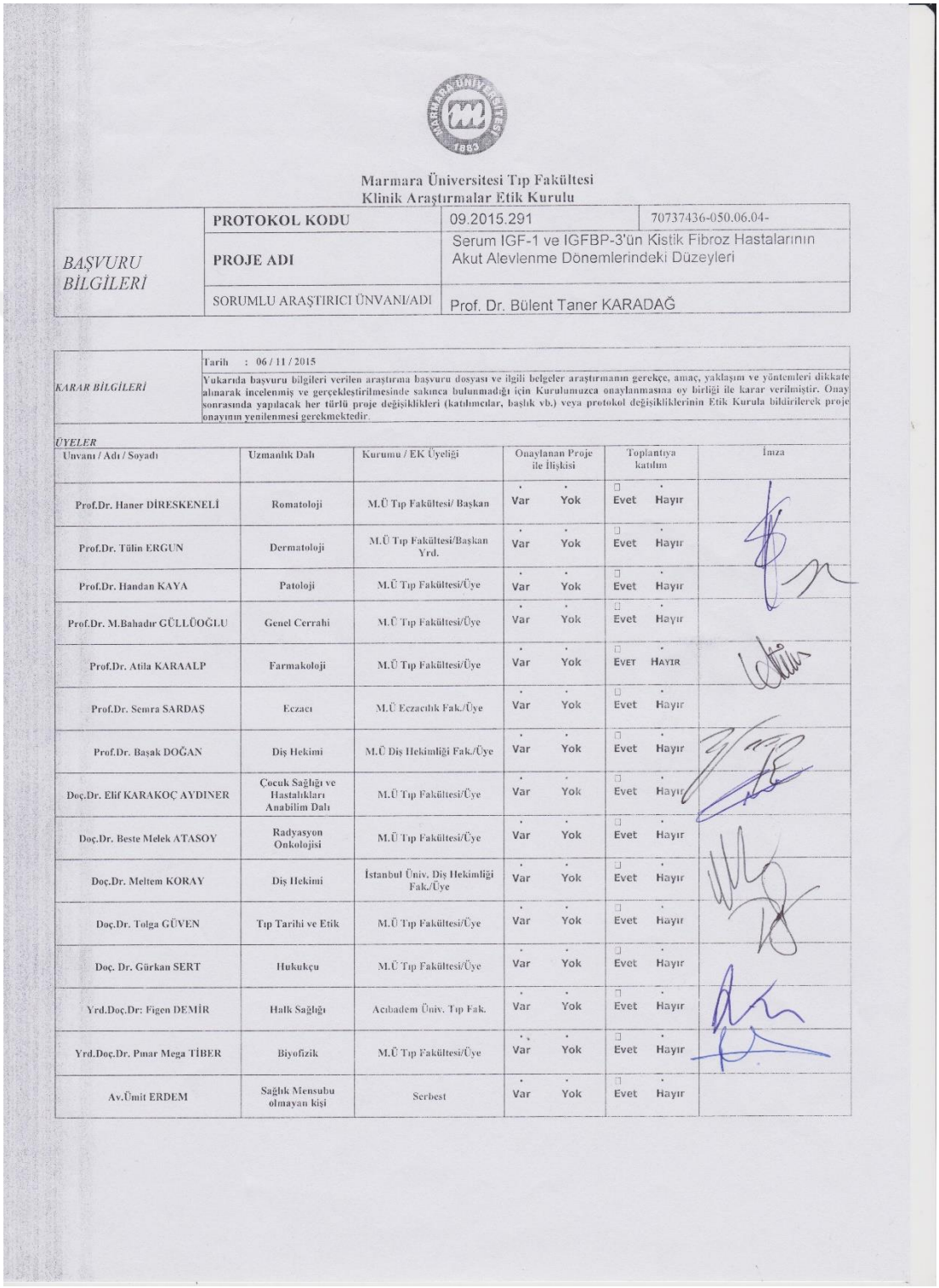
178. Teague W.G. and Fortenberry J.D., Noninvasive ventilatory support in pediatric respiratory failure. Respiratory care, 1995. 40(1): p. 86-96.
179. Kirkby S. and Hayes Jr D., Pediatric lung transplantation: indications and outcomes. Journal of thoracic disease, 2014. 6(8): p. 1024-1031.
180. Griesenbach U., Pytel K.M., and Alton E.W., Cystic fibrosis gene therapy in the UK and elsewhere. Human gene therapy, 2015. 26(5): p. 266-275.
181. Bell S.C., De Boeck K., and Amaral M.D., New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. Pharmacology & therapeutics, 2015. 145: p. 19-34.
182. De Boeck K., et al., Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. Journal of Cystic Fibrosis, 2014. 13(6): p. 674-680.
183. Kerem E., et al., Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine, 2014. 2(7): p. 539-547.
184. Wainwright C.E., et al., Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. New England Journal of Medicine, 2015. 373(3): p. 220-231.
185. Amaral M.D. and Kunzelmann K., Molecular targeting of CFTR as a therapeutic approach to cystic fibrosis. Trends in pharmacological sciences, 2007. 28(7): p. 334-341.
186. Ratjen F., et al., Long term effects of denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis, 2012. 11(6): p. 539-549.
187. Kunzelmann K., et al., Airway epithelial cells—functional links between CFTR and anoctamin dependent Cl− secretion. The international journal of biochemistry & cell biology, 2012. 44(11): p. 1897-1900.
188. Burness C.B. and Keating G.M., Mannitol Dry Powder for Inhalation. Drugs, 2012. 72(10): p. 1411-1421.
189. Calabrese C., et al., Randomized, single blind, controlled trial of inhaled glutathione vs placebo in patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis, 2015. 14(2): p. 203-210.

190. Döring G., et al., A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a Pseudomonas aeruginosa flagella vaccine in cystic fibrosis patients. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007. 104(26): p. 11020-11025.
191. Sinaasappel M., et al., Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. Journal of Cystic Fibrosis, 2002. 1(2): p. 51-75.
192. Dodge J.A. and Turck D., Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2006. 20(3): p. 531-546.
193. Cheng K., Ashby D., and Smyth R.L., Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. The Cochrane Library, 2012.
194. Harring T.R., et al., Liver transplantation in cystic fibrosis: a report from Baylor College of Medicine and the Texas Children's Hospital. Pediatric transplantation, 2013. 17(3): p. 271-277.
195. Andreassen M., et al., Associations between plasma insulin-like growth factor-I and the markers of inflammation interleukin 6, C-reactive protein and YKL-40 in an elderly background population. Inflammation research, 2010. 59(7): p. 503-510.
196. Döring G., et al., Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. European Respiratory Journal, 2000. 16(4): p. 749-767.
197. Yüksel B., et al., Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels in healthy children between 0 and 6 years of age. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2011. 3(2): p. 84.
198. Gray R.D., Downey D., and Taggart C.C., Biomarkers to monitor exacerbations in cystic fibrosis. 2017, Taylor & Francis.
199. Gifford A., Nymon A., and Ashare A., Serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) during CF pulmonary exacerbation: Trends and biomarker correlations. Pediatric pulmonology, 2014. 49(4): p. 335-341.
200. Harness-Brumley C.L., et al., Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis. Journal of women's health, 2014. 23(12): p. 1012-1020.

201. Olesen H.V., et al., Gender differences in the Scandinavian cystic fibrosis population. Pediatric pulmonology, 2010. 45(10): p. 959-965.

8. EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	09.2015.291	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Serum IGF-1 ve IGFBP-3'ün Kistik Fibroz Hastalarının Akut Alevlenme Dönemlerindeki Düzeyleri	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Bülent Taner KARADAĞ	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 06 / 11 / 2015 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşımı ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	