

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUKLARDA İNŞİRATUAR KAS EĞİTİMİNİN
POSTÜRAL STABİLİTE, DENGE, SOLUNUM FONKSİYONLARI VE
FONKSİYONEL KAPASİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Melih ZEREN

Kardiyopulmoner Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Kardiyopulmoner Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hülya Nilgün GÜRSES

HAZİRAN 2018

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUKLARDA İNŞİRATUAR KAS EĞİTİMİNİN
POSTURAL STABİLİTE, DENGE, SOLUNUM FONKSİYONLARI VE
FONKSİYONEL KAPASİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

**Melih ZEREN
(150706104)**

Kardiyopulmoner Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Kardiyopulmoner Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hülya Nilgün GÜRSES

HAZİRAN 2018

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 150706104 numaralı Doktora Öğrencisi Melih ZEREN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUKLARDA İNŞPİRATUAR KAS EĞİTİMİNİN POSTURAL STABİLİTE, DENGE, SOLUNUM FONKSİYONLARI VE FONKSİYONEL KAPASİTE ÜZERİNE ETKİSİ" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.


Tez Danışmanı : **Prof. Dr. H. Nilgün GÜRSES**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi



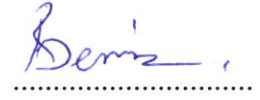
Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Erkan ÇAKIR**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi



Prof. Dr. Serap İNAL
Bahçeşehir Üniversitesi



Prof. Dr. Rengin DEMİR
İstanbul Üniversitesi



Doç. Dr. Semiramis ÖZYILMAZ
Bezmialem Vakıf Üniversitesi



Teslim Tarihi : 21 Mayıs 2018
Savunma Tarihi : 26 Haziran 2018



“Hayatta en hakiki mürşit ilimdir, fendir.”

ÖNSÖZ

Tüm eğitim ve meslek hayatım boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, fikirleriyle bana önderlik ederek yolumu her zaman aydınlatan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, fizyoterapi mesleğine bir ömür adanmış duayen hocam Sayın. Prof. Dr. H. Nilgün Gürses'e,

Hem tezim hem de ünitelerimiz için yıllardır özveri ile hasta akışımızı sağlayan, fizyoterapiye ve fizyoterapistlere verdiği önemden dolayı her zaman müteşekkir olduğumuz ve birlikte çalışabilme fırsatı yakaladığım için kendimi şanslı hissettiğim kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Erkan Çakır'a,

Tez izleme komitemde yer alarak değerli önerileriyle tezimin şekillenmesine katkıda bulunan ve akademik hayatım boyunca her zaman yanımda olup beni destekleyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Rengin Demir'e ve Doç. Dr. Semiramis Özyılmaz'a,

Mesaimi paylaştığım tüm hocalarım ve sevgili arkadaşlarıma,

Annem, babam ve eşime,

Teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2018

Melih Zeren
(Uzman Fizyoterapist)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Melih Zeren



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
SEMBOLLER	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 CFTR Fonksiyonları ve Mutasyonları	4
2.4 Patofizyoloji	6
2.5 Klinik Bulgular	7
2.5.1 Alt solunum yolu.....	7
2.5.2 Mikrobiyoloji	9
2.5.3 Görüntüleme yöntemleri	9
2.5.4 Akciğer fonksiyonu.....	10
2.5.5 Üst solunum yolu	11
2.5.6 Solunum yolu hastalıklarının komplikasyonları	11
2.5.7 Egzersiz kapasitesi	13
2.5.8 Gastrointestinal sistem	13
2.5.9 Pankreas	14
2.5.10 Hepatobilyer tutulum	15
2.5.11 Genitoüriner sistem	15
2.5.12 Ter bezi disfonksiyonu.....	16
2.5.13 Postural stabilite ve denge.....	16
2.6 Tanı	17
2.6.1 Yenidoğan tarama programı.....	17
2.6.2 Tanı yöntemleri	19
2.6.2.1 Ter testi.....	19
2.6.2.2 Gen analizi	19
2.6.2.3 Yardımcı testler.....	19

2.7 Tedavi.....	20
2.7.1 Gen tedavisi.....	20
2.7.2 Akciğer hastalığının tedavisi.....	21
2.7.2.1 İnhalasyon tedavisi.....	21
2.7.2.2 Antibiyotikler.....	21
2.7.2.3 Bronkodilatörler.....	22
2.7.2.4 Antiinflamatuvar ajanlar.....	23
2.7.2.5 Akciğer nakli.....	23
2.7.3 Havayolu temizleme teknikleri ve göğüs fizyoterapisi.....	23
2.7.3.1 Postural drenaj, perküsyon ve vibrasyon.....	25
2.7.3.2 Solunum egzersizleri ve aktif solunum teknikleri döngüsü.....	25
2.7.3.3 Otojenik drenaj.....	25
2.7.3.4 Pozitif ekspiratuvar basınç.....	26
2.7.3.5 Havayolu osilasyonu sağlayan cihazlar.....	26
2.7.3.6 Yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu.....	27
2.7.4 Fiziksel aktivite ve egzersiz.....	27
2.7.5 İnspiratuvar kas eğitimi.....	29
2.7.6 Beslenmeye yönelik tedaviler.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 Katılımcılar.....	31
3.2 Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi.....	32
3.3 Değerlendirme Yöntemleri.....	33
3.3.1 Genel değerlendirme formu.....	33
3.3.2 Vücut kompozisyonu analizi.....	33
3.3.3 Solunum fonksiyonu.....	34
3.3.4 Solunum kas kuvveti.....	35
3.3.5 Fonksiyonel kapasite.....	35
3.3.6 Postural stabilite ve denge.....	36
3.3.7 Periferik kas kuvveti.....	37
3.4 Çalışma Grupları ve Uygulanan Tedaviler.....	38
3.4.1 Kapsamlı göğüs fizyoterapisi program içeriği.....	39
3.4.2 İnspiratuvar kas eğitimi.....	42
3.5 İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	53
5.1 Vücut Kompozisyonu.....	54
5.2 Solunum Fonksiyonu ve Solunum Kas Kuvveti.....	55
5.3 Fonksiyonel Kapasite.....	60
5.4 Postural Stabilite ve Denge.....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
KAYNAKLAR.....	69
EKLER.....	84
ÖZGEÇMİŞ.....	95

KISALTMALAR

ABPA	: Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BKİ	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CFTR	: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
FEV₁	: Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye
FVC	: Zorlu vital kapasite
IMT	: İspiratuar kas eğitimi
IRT	: İmmünreaktif tripsinojen
KF	: Kistik fibrozis
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MEP	: Maksimum ekspiratuar basınç
MIP	: Maksimum inspiratuar basınç
OPEP	: Osilatuar pozitif ekspiratuar basınç
ÖDİ	: Ölçülü doz inhaler
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PEF	: Tepe ekspiratuar akım hızı
PEP	: Pozitif ekspiratuar basınç
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SpO₂	: 'Pulse' oksijen satürasyonu
VO₂	: Oksijen tüketimi
6DYT	: 6 dakika yürüme testi

SEMBOLLER

n	: Olgu sayısı
p	: Anlamlılık düzeyi
R	: Regresyon katsayısı
R²	: Determinasyon katsayısı
sd	: Standart sapma
x	: Ortalama
%	: Yüzde
Δ	: Değişim miktarı

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 : Kistik fibrozis fenotipleri.....	4
Tablo 2.2 : Yaygın görülen bulgular ve başlangıç yaşları	8
Tablo 2.3 : Kistik fibrozisi düşündürülen semptom ve işaretler	18
Tablo 2.4 : Kistik fibrozisin yönetiminde fizyoterapistin rolü.....	24
Tablo 4.1 : Grupların demografik özellik, solunum fonksiyonu, solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite değerlendirmelerinin karşılaştırılması.	44
Tablo 4.2 : Gruplarının postural stabilite ve denge değerlendirmelerinin karşılaştırılması.	45
Tablo 4.3 : Solunum kas kuvvetinin postural stabilite ve denge ölçümlerini tahmin düzeyinin değerlendirilmesi.	46
Tablo 4.4 : Deney grubunun tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyonu ve solunum kas kuvveti değerlendirmelerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.5 : Kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyonu ve solunum kas kuvveti değerlendirmelerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.6 : Gruplarda tedavi sonrası solunum fonksiyonu ve solunum kas kuvveti değerlerinde meydana gelen değişimlerin karşılaştırılması.	47
Tablo 4.7 : Deney grubunun tedavi öncesi ve sonrası vücut kompozisyonu, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti değerlendirmelerinin karşılaştırılması.	48
Tablo 4.8 : Kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası vücut kompozisyonu, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti değerlendirmelerinin karşılaştırılması.	49
Tablo 4.9 : Gruplarda tedavi sonrası vücut kompozisyonu, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti değerlerinde meydana gelen değişimlerin karşılaştırılması.	49
Tablo 4.10 : Deney grubunun tedavi öncesi ve sonrası postural stabilite ve denge değerlendirmelerinin karşılaştırılması.	50
Tablo 4.11 : Kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası postural stabilite ve denge değerlendirmelerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.12 : Gruplarda tedavi sonrası postural stabilite ve denge değerlendirmelerinde meydana gelen değişimlerin karşılaştırılması. ...	52

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1 : Akış diyagramı.....	32
Şekil 3.2 : Vücut kompozisyonu analizi.....	34
Şekil 3.3 : Solunum fonksiyon testi.....	34
Şekil 3.4 : Solunum kas kuvveti ölçümü.....	35
Şekil 3.5 : 6 dakika yürüme testi.....	36
Şekil 3.6 : Biodex Balance System®.....	37
Şekil 3.7 : M. Quadriiceps kas kuvveti ölçümü.....	38
Şekil 3.8 : Diyafragmatik solunum egzersizi.....	40
Şekil 3.9 : Torakal ekspansiyon egzersizleri.....	40
Şekil 3.10 : İnsentif spirometre (Triflo®) egzersizi.....	40
Şekil 3.11 : Flutter® ile havayolu osilasyonu sağlanması.....	41
Şekil 3.12 : Postural drenaj ve perküsyon.....	41
Şekil 3.13 : Öksürüğü geliştirme teknikleri.....	41
Şekil 3.14 : İnspiratuar kas eğitimi.....	42

KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUKLARDA İNspiratuar Kas Eğitiminin POSTURAL STABİLİTE, DENGE, SOLUNUM FONKSİYONLARI VE FONKSİYONEL KAPASİTE ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Kistik fibrozis (KF), salgı bezlerinin yoğun olarak bulunduğu, başta akciğerler olmak üzere pankreas, karaciğer, gastrointestinal sistem ve üreme sistemi gibi birçok organ ve sistemi etkileyebilen genetik bir hastalıktır. Akciğer kaynaklı problemler bu hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tedavi kılavuzlarında havayolu temizliğini geliştirmeye yönelik fizyoterapi yaklaşımlarının bu hastaların rutin tedavisinde yer alması gerektiği belirtilmektedir. Ancak, çeşitli kardiyopulmoner hastalıklarda yaygın olarak kullanılan inspiratuar kas eğitiminin (IMT) KF'li hastalarda kullanımına dair literatür tartışmalıdır. Ayrıca, kronik akciğer hastalıklarında akciğer dışı bir semptom olarak postural stabilite ve dengenin etkilenimi üzerine yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır ve respiratuar ve periferik kas güçsüzlüğü, istirahat solunum yükünün artması ve hiperinflasyon gibi nedenlerle hastalarda postural stabilitenin etkilenebileceği bildirilmektedir. Ancak, KF'li hastalarda postural stabilitenin etkilenimini ve ilişkili olan mekanizmaları araştıran çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bu çalışma ile KF'li hastalarda postural stabilite ve denge ile ilişkili olan faktörleri analiz etmek ve kapsamlı bir göğüs fizyoterapisi programına ek olarak verilen IMT'nin postural stabilite, denge, solunum fonksiyonları ve fonksiyonel kapasite üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında yaşları 8-18 yıl aralığında olan KF tanısı almış 32 çocuk hasta randomize şekilde deney ve kontrol gruplarına ayrıldı. Tüm hastalara vücut kompozisyonu analizi, solunum fonksiyon testi (SFT), respiratuar ve periferik kas gücü ölçümü, 6 dk yürüme testi (6DYT) ve Biodex Balance System® cihazı ile postural stabilite, stabilite limitleri ve dengenin duysal entegrasyonu testleri uygulandı. Kontrol grubuna 8 hafta boyunca, haftanın her günü, günde 2 kez uygulanmak üzere torakal ekspansiyon egzersizleri, insentif spirometre ve osilatuar pozitif basınçlı cihazlar ile egzersizler, postural drenaj, öksürüğü geliştirme teknikleri ve fiziksel aktivite önerilerini içeren kapsamlı bir göğüs fizyoterapi programı verildi. Deney grubuna ise kapsamlı göğüs fizyoterapi programına ek olarak günde 2 kez 15'er dk uygulanmak üzere Threshold IMT® cihazı ile maksimum inspiratuar basıncın (MIP) %30'u şiddette IMT verildi. Sekiz haftanın sonunda değerlendirmeler tekrarlandı. Veri analizi için SPSS v.20 programı kullanıldı. Solunum parametreleri arasından dengenin bağımsız belirleyicilerinin tespit edilebilmesi için 32 olgu üzerinde lineer regresyon analizi uygulandı. Verilerin dağılım özelliklerine göre de grup içi karşılaştırmalarda Paired Sample T-test ya da Wilcoxon testi; gruplar arası karşılaştırmalarda ise Independent Samples T-test ya da Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Regresyon analizi sonucunda maksimum ekspiratuar basınç (MEP) değerinin stabilite limitleri testinin ortalama skorunun bağımsız belirleyicisi olduğu saptandı. MEP değeri yüksek olanların stabilite limitleri testi ortalama skoru da yüksekti

($R=0,514$; $R^2=0,264$; $p=0,003$). Sekiz haftalık tedavi sonrasında ise her 2 grupta da zorlu vital kapasite, zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye, tepe ekspiratuar akım hızı, MIP, MEP, 6DYT mesafesi, M. Quadriceps kuvveti ve stabilite limitleri testinin ortalama skorunda anlamlı gelişmeler elde edildi ($p<0,01$). Deney grubunda, kontrol grubuna kıyasla MIP değerinde meydana gelen artış daha yüksekti ($p<0,001$); SFT, MEP değeri, fonksiyonel kapasite ve stabilite limitleri testi ortalama skorunda elde edilen gelişmeler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p<0,05$). Çalışmamızın sonucunda, KF'li çocuklarda abdominal kas kuvvetini yansıtan 'MEP' değerinin 'dinamik denge'yi değerlendiren bir test olan 'Stabilite Limitleri' testi ortalama skorunun bağımsız belirleyicisi olduğu saptandı ve tedavi ile MEP değerinde meydana gelen gelişme, hastaların dinamik denge skorlarına da yansdı. Literatürde hem sağlıklı hem de kronik akciğer hastalıklarına sahip popülasyonlarda abdominal kas kuvvetinin dinamik dengeyi sağlayabilme yeteneği ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre KF'li çocuklar için de benzer bir ilişkinin mevcut olabileceği düşünülebilir. Literatür ve çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, IMT'nin belirgin solunum kas güçsüzlüğü olan KF'li hastalara selektif şekilde uygulanabileceği ancak tüm KF'li hastalarda rutin olarak uygulanmasını destekleyen yeterli kanıtın mevcut olmadığı sonucuna varıldı. Ayrıca, çalışmamızda kapsamlı bir göğüs fizyoterapi programı ile havayolu temizliğini geliştirmenin ötesinde solunum fonksiyonu, solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite de gelişmeler sağlanmış olması, literatür ile uyumlu şekilde göğüs fizyoterapisinin KF'li hastaların rutin tedavisine dahil edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

EFFECTS OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING ON POSTURAL STABILITY, BALANCE, PULMONARY FUNCTION AND FUNCTIONAL CAPACITY IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

SUMMARY

Cystic fibrosis (CF) is a genetic disorder affecting multiple organs and systems including lungs, pancreas, liver, gastrointestinal system and reproductive system which rely extensively on exocrine secretion. Lung-related problems are the most important cause of morbidity and mortality in these patients. It is stated in the guidelines that physiotherapy approaches for improving airway clearance should be included in the routine treatment of CF patients. Although inspiratory muscle training (IMT) is effectively used in various cardiopulmonary diseases, the literature related to its use in CF patients is conflicted. The number of the studies investigating the involvement of postural stability and balance in chronic lung diseases is rising and it is reported that postural stability may be affected due to respiratory or peripheral muscle weakness, increased work of breathing or hyperinflation. But the literature is limited regarding the involvement of postural stability and its related mechanisms in CF patients. Aim of this study was to analyze the factors which may be related to postural stability and balance in CF patients and, to investigate the effects of IMT in addition to a comprehensive chest physiotherapy program on postural stability, balance, pulmonary function and functional capacity. Thirty two children aged between 8-18 who are diagnosed with CF were randomised into experimental or control group. Body composition analysis, pulmonary function test (PFT), respiratory and peripheral muscle strength assessments, 6-min walk test (6MWT) and, postural stability, limits of stability and sensory integration of balance tests in Biodex Balance System® were applied to all patients. A comprehensive chest physiotherapy program including thoracic expansion exercises, incentive spirometer, oscillatory positive pressure device, postural drainage, techniques for improving the effectiveness of cough and physical activity counselling was given to the control group to be repeated twice a day, seven days a week for 8 weeks. In addition to the comprehensive chest physiotherapy program, IMT at an intensity of 30% of MIP with Threshold IMT® device was given to the experimental group to be repeated twice a day for 15 minutes. All assessments were repeated at the end of the eighth week. Data was analyzed using SPSS v.20. For analyzing the independent predictors of the balance among the respiratory parameters, linear regression analysis was conducted on thirty-two subjects. Paired Sample T-test or Wilcoxon Test was used for in-group comparisons and Independent Samples T-test or Mann Whitney U test was used for between-groups comparisons depending on the distribution properties of the data. The results were considered significant with P-values < 0,05. Regression analysis revealed that maximal expiratory pressure (MEP) value was an independent predictor for the overall score of limits of stability test. Subjects with higher MEP value had better overall score of limits of stability test ($R=0,514$; $R^2=0,264$; $p=0,003$). After eight weeks of treatment, forced vital capacity, forced expiratory

flow in 1 second, peak expiratory flow, MIP, MEP, 6MWT distance, M. Quadriceps strength and overall score of limits of stability test significantly improved in each group ($p < 0,01$). Increase in the MIP value was higher in the experimental group compared to the control group ($p < 0,001$). Improvements in PFT parameters, MEP, functional capacity and overall score of limits of stability test did not differ between groups ($p > 0,05$). In our study, MEP value, which reflects the abdominal muscle strength was found to be an independent predictor for overall score of limits of stability test which evaluates dynamic balance ability, and the improvements in MEP value gained through the treatment reflected positively on the dynamic balance ability of the patients. It is reported in the literature that abdominal muscle strength is closely related to dynamic balance in both healthy subjects and patients with chronic lung diseases. According to our results, it can be assumed that a similar relationship may also exist in children with CF. Considering the previous studies and our results, it is concluded that IMT may be applied selectively to CF patients with significant respiratory muscle weakness but there is insufficient evidence to support its routine implementation in all patients. Beyond the improvement in airway clearance, a comprehensive chest physiotherapy program also improved pulmonary function, respiratory muscle strength and functional capacity in our study; this emphasizes the importance of including chest physiotherapy in the routine treatment of CF patients.

1. GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF), beyaz ırkın en sık görülen genetik hastalığıdır. ‘Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)’ isimli gendeki mutasyon sonucu meydana gelir. CFTR proteini hücre membranından çeşitli iyonların ve suyun geçişini düzenleyen bir kanal görevi görür. CFTR disfonksiyonu sonucu özellikle salgı bezlerinin yoğun olarak bulunduğu birçok organ etkilenebilir. Solunum sistemine bağlı problemler bu hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte pankreas, karaciğer, gastrointestinal sistem ve üreme sisteminde de tutulum meydana gelebilir [1].

Akciğerlerde üretilen mukusun koyu ve yapışkan olması mukosilyer klirensi etkiler. Savunma mekanizmalarının bozulması ile akciğerler tekrarlayan enfeksiyonlara yatkın hale gelir [2, 3]. Havayolunda kronik inflamasyon ve enfeksiyon, sekresyon miktarı ve viskozitesinde artış, bronşektazi, hava hapsi, hipoksemi ve hiperkarbi KF’deki akciğer hastalığının temel bulgularındandır [4]. Hastalarda istirahat solunum yükü artar [5], egzersiz kapasitesi azalır, respiratuar ve periferik kas kuvvetlerinde kayıplar meydana gelir [6-8]. Literatürde, havayolu temizliğini geliştiren tekniklerin [9], göğüs fizyoterapisinin [10] ve egzersiz eğitiminin [11] hastaların tedavi rejimlerinin içerisinde yer alması gerektiği vurgulanmaktadır.

Literatür incelendiğinde göğüs fizyoterapi tekniklerinin etkilerini araştıran çalışmalarda ya tek bir seansta meydana gelen akut etki ya da kısa süreli uygulamalar sonrasında meydana gelen etki incelenmiştir [10]. Kapsamlı ve uzun süreli uygulanan göğüs fizyoterapisinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ek olarak, pulmoner rehabilitasyon programlarında yaygın olarak kullanılan ve akciğer hastalıklarında solunum fonksiyonu, respiratuar kas kuvveti ve egzersiz kapasitesinde gelişmeler sağladığı bildirilen [12] inspiratuar kas eğitiminin (IMT) KF’li popülasyondaki etkilerine dair sonuçlar tartışmalıdır [13].

Literatürde kronik akciğer hastalıklarında akciğer dışı semptomların ve diğer sistemlerin fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir. Bu kapsamda özellikle son dönemde kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH)

postüral kontrol ve dengenin etkilenimini araştıran çalışmaların sayısı artmaktadır. Çalışmalarda KOAH'lı hastalarda postüral kontrol ve dengenin etkilendiği ve düşme riskinin arttığı bildirilmektedir [14-21]. Dengeyi etkileyen faktörlerden bazılarının; gövde üzerindeki istirahat solunum yükünün artmış olmasına bağlı olarak gövdenin postüral kontrole ve düzeltme reaksiyonlarına katkı sağlama yeteneğinin azalması [15, 19, 21], inspiratuar kas zayıflığı nedeniyle denge üzerinde önemli etkiye sahip kor kaslarından biri olan diyaframın dengeye olan katkısının azalması [19], periferik kas güçsüzlüğü [18, 20] ve sistemik inflamasyon [18] olduğu bildirilmiştir.

KF'li hastalarda KOAH'lı hastalara benzer şekilde istirahat solunum yükünün arttığı, inspiratuar ve periferik kas kuvvetinde azalma meydana geldiği ve bu faktörlerin KOAH'ta postural stabilite ve denge ile ilişkili olduğu göz önünde bulundurulduğunda, KF'li hastalarda da postural stabilite ve dengenin etkilenebileceği düşünülebilir. Bu konuda yapılan çalışmalar oldukça sınırlı olmakla birlikte yetişkin KF'li hastalarda dengenin inspiratuar kas kuvveti [22] ve periferik kas kuvveti [23] ile ilişkili bulunduğu ve KF'li çocuklarda dinamik denge değerlendirme sonuçlarının sağlıkla kontrole kıyasla daha kötü olduğu [24] bildirilmiştir.

Tüm bunlar doğrultusunda çalışma kapsamında aşağıdaki hipotezler kurulmuştur;

Hipotez 1: KF'li hastalarda inspiratuar kas kuvveti ile postural stabilite ve denge değerlendirme sonuçları ilişkili çıkacaktır

Hipotez 2: IMT ile inspiratuar kas kuvveti artacak ve böylece postural stabilite ve denge değerlendirme sonuçlarında gelişme sağlanacaktır

Hipotez 3: Kapsamlı göğüs fizyoterapisi ile KF'li hastaların solunum fonksiyonu, respiratuar kas kuvveti ve fonksiyonel kapasitelerinde gelişme sağlanacaktır

Hipotez 4: Kapsamlı göğüs fizyoterapisine ek olarak verilen IMT ile sadece göğüs fizyoterapisine kıyasla değerlendirme parametrelerinde daha yüksek düzeyde gelişme sağlanacaktır.

Bu hipotezler doğrultusunda çalışmamızın amacı, KF'li hastalarda postural stabilite ve denge ile ilişkili olabilecek faktörleri araştırmak ve kapsamlı göğüs fizyoterapisine ek olarak verilen inspiratuar kas eğitiminin postural stabilite, denge, solunum fonksiyonları ve fonksiyonel kapasite üzerindeki etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Kistik fibrozis, 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)' isimli gendeki mutasyon sonucu meydana gelen otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. CFTR geni başlıca havayolu epiteli, ter bezleri, pankreas ve biliyer sistemin de dahil olduğu gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemdeki hücrelerin membranlarında bulunan CFTR proteinin sentezlenmesinden sorumludur. Bu proteinin temel görevi hücre membranından klor ve bikarbonat başta olmak üzere çeşitli iyonların ve suyun geçişini düzenlemektir. CFTR proteininin yokluğunda ya da düzgün fonksiyon gösterememesi durumunda vücutta üretilen salgılar koyu ve yapışkan bir hal alır. Bu nedenle akciğerler başta olmak üzere salgı bezlerinin yoğun olarak bulunduğu organ ve sistemlerde tutulum meydana gelebilir [4, 25].

Kistik fibrozis monogenetik tipte bir hastalık olmasına rağmen fenotipi büyük çeşitlilik gösterir. İlerleyici akciğer hastalığı, gastrointestinal emilim bozukluğuyla sonuçlanan pankreas yetmezliği, malnutrisyonla sonuçlanan intestinal anormallikler, büyüme geriliği, sinüzit ve diyabet ile karakterizedir. Klasik ve non-klasik kistik fibrozis fenotipleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir [25, 26].

2.2 Epidemiyoloji

Hastalık insidansı Kuzey Avrupa kökenli ırklarda ve Türkiye'de 1/3000'dir. İrlanda, 1/1400 ile en yüksek insidansa sahip ülkedir [27, 28]. Tarama programları ve tedavideki gelişmeler ile hastalığın prevalansını artmaktadır [29]. Hastalık, 2015 yılında ülkemizde de yenidoğan tarama programına dahil edilmiştir.

1950'li yıllarda kistik fibrozis hastaları için yaşam beklentisi sadece birkaç aydı. Günümüzde, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yaşam süresinin 25-35 yıl olduğu bildirilmektedir [30, 31]. Gelişmiş ülkelerde bu sürenin 40 yılın üzerine çıkacağı öngörülmektedir [32].

Kistik fibrozisli hastalarda en sık görülen mortalite nedeni ilerleyici akciğer hastalığına bağlı solunum yetmezliğidir. Ancak akciğer nakli olamayan şiddetli akciğer hastalığına sahip bireylerde dahi yaşam süresinin giderek uzadığı bildirilmektedir [33]. Yaşam süresindeki tüm bu gelişmeler havayolu temizleme teknikleri, antibiyotik tedavisi, mukoaktif ilaçlar, pankreatik enzim replasman tedavisi ile beslenmenin düzenlenmesi, hastalara multidisipliner bakım sağlanabilmesi ve yetişkin kistik fibrozis hastalarına hizmet veren merkezlerin yaygınlaşmaya başlaması sayesinde elde edilmiştir [34].

Tablo 2.1 : Kistik fibrozis fenotipleri.

Klasik Kistik Fibrozis
<ul style="list-style-type: none">• Kronik sinüzit• Bebeklik döneminde başlayan ve kronik bakteriyel enfeksiyonların eşlik ettiği obstrüktif akciğer hastalığı• Pankreas yetmezliği• Şiddetli karaciğer hastalığı (Hastaların %5-10'unda)• Mekonyum ileusu (Hastaların %15-20'sinde)• Erkek cinsiyette infertilite• Terde yüksek klor (tuz) konsantrasyonu
Non-klasik Kistik Fibrozis
<ul style="list-style-type: none">• Kronik sinüzit• Başlangıç dönemi değişkenlik gösteren obstrüktif akciğer hastalığı• Pankreas yetmezliği• Pankreatit (Hastaların %5-10'unda)• Erkek cinsiyette infertilite• Klasik kistik fibrozise kıyasla terde daha düşük klor konsantrasyonu

2.3 CFTR Fonksiyonu ve Mutasyonları

CFTR proteini temelde klor kanalı olarak görev yapsa da epitelyal sodyum kanallarında sodyum hareketinin inhibisyonu, dışarı yönlü düzeltici klor kanallarının, adozin trifosfat (ATP) kanallarının ve hücre içi vezikül trafiğinin regülasyonu, hücre içi organellerin asidifikasyonu ve kalsiyumla aktifleşen klor kanallarının inhibisyonu dahil birçok düzenleyici role sahiptir [35, 36]. CFTR aynı zamanda bikarbonat salınımında da rol oynar. Üretilen mukusun normal fonksiyon gösterebilmesi için ortam yeterli miktarda bikarbonat olmalıdır. Anyon konsantrasyonları azaldığında mukusun kümeleşme ve ayrışma dengesi bozulur, havayolundaki mukus konsantrasyonu artar ve mukosilyer aktivite etkilenir [37]. Ayrıca, iyon hareketlerinin etkilenmesi sonucu havayolu yüzeyini kaplayan sıvının

pH düzeyinde değişim meydana gelir. Havayolunun bakterilere karşı savunma yeteneği büyük oranda ortamın pH düzeyine bağlıdır ve pH düzeyinde meydana gelen değişiklikler antimikrobiyal peptidlerin fonksiyonunu kısıtlayarak havayolu bağışıklığını zayıflatır [38]. Sonuç olarak CFTR disfonksiyonu hidrasyon, mukosilyer klirens ve mukus fonksiyonunu etkiler, doğal bağışıklığın bozulmasına yol açar ve hücreyi inflamasyona yatkın hale getirir. CFTR disfonksiyonunun etkileri yaş ve hastalık seyrine göre de değişiklik gösterebilir. Geliştirilen tedaviler ile hastalık üzerinde düşük düzeyde bir etki yaratılabiliyor olması CFTR fonksiyonundaki bu heterojenlikten kaynaklanıyor olabilir. Çünkü tedaviler genellikle CFTR disfonksiyonunun neden olduğu defektlerden sadece birine odaklanıp o defekti düzeltmeye yönelik olarak geliştirilmektedir [1].

Kistik fibrozis, 7. kromozomun uzun kolunda yer alan CFTR genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelir. Mutasyonlar CFTR protein kanallarının sayısını, fonksiyonunu ya da her ikisini azaltabilir ve birçok hücrel mekanizmanın değişik şiddetlerde etkilenmesine sebep olur. Her bir genetik defektin şiddeti ve türü, hastalığın tezahürü ve şiddeti üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (örn; kistik fibrozis fenotipleri) ancak genetik düzenleyiciler ve çevresel faktörler de bu konuda rol oynar [4, 39]. CFTR geninde günümüze kadar 1900'ün üzerinde mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar 6 kategoride incelenirler. 1. kategori mutasyonlarda stop kodon nedeniyle kısa bir protein üretilmesinden (nonsense mutasyonlar) ya da splicing kusuru nedeniyle hiç protein üretilmemesinden dolayı vücutta düzgün fonksiyon gösteren bir CFTR proteini yoktur. 2. kategori mutasyonlarda CFTR proteini klor kanalı fonksiyonunun küçük bir kısmını korur ancak hücre yüzeyinde faaliyet göstereceği bölgeye iletilemez. Bu mutasyona en önemli örnek Türkiye [40] ve Kuzey Avrupa ülkelerindeki KF hastalarında en sık görülen mutasyon olan $\Delta F508$ mutasyonudur. 3. kategori mutasyonlarda CFTR proteini hücre yüzeyinde doğru pozisyonuna ulaşır ancak ATP ya da cAMP ile düzgün şekilde aktive olamaz ve bu nedenle iyon transferi görevini gerçekleştiremez. 4. kategori mutasyonlarda CFTR proteini doğru pozisyondadır ve düşük düzeyde (azalmış ancak kaybolmamış) klor transferi mevcuttur. 5. kategori mutasyonlarda splicing kusuru nedeniyle üretilen CFTR protein miktarı azdır. Bu tip mutasyonlar özellikle CFTR fonksiyonunu azaltan başka bir mutasyonla bir arada bulduklarında önem arz ederler. 6. kategori

mutasyonlarda üretilen protein hücre yüzeyine ulaştırılır ancak protein kararsızdır ve kısa ömürlüdür [41, 42].

1.-3. kategorideki mutasyonlarda CFTR fonksiyonu olmadığından hastalık fenotipi genellikle daha şiddetlidir, pankreas yetmezliği mevcuttur ve yaşam süresi daha kısadır. 4.-6. kategorideki mutasyonlarda hastalık fenotipi daha hafiftir ve pankreas fonksiyonları korunur. CFTR disfonksiyonuna karşı en hassas yapı erkeklerde vas deferens'tir. CFTR fonksiyonunun kısmen korunduğu mutasyonlarda dahi vas deferens yokluğuna bağlı infertilite mevcuttur. Akciğer hastalığı 4.-6. kategorideki mutasyonlarda daha hafif olmasına rağmen akciğerler için kuvvetli bir genotip-fenotip ilişkisi mevcut değildir. Havayolu fonksiyonu üzerinde CFTR mutasyonları haricinde genetik düzenleyicilerin ve çevresel faktörlerin büyük etkisi vardır [41, 42].

2.4 Patofizyoloji

CFTR disfonksiyonunun ne şekilde hastalığa yol açtığına dair 4 hipotez mevcuttur. Bu hipotezlerin dördünün de hastalığın patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

'Düşük hacim hipotezi' epitelyal sodyum kanallarının CFTR tarafından inhibe edilememesinin sodyum ve suyun aşırı geri emilimine yol açtığını ve bu nedenle havayolu yüzeyini kaplayan sıvıda dehidrasyon meydana geldiğini öne sürer. Su içeriğinin azalması sonucu epitelyum ve mukus arasındaki kayganlaştırıcı katman etkilenir ve silyer aktivitenin mukusu uzaklaştırabilme yeteneği kısıtlanır [43].

'Yüksek tuz hipotezi' CFTR fonksiyonu olmadığında havayolu yüzeyini kaplayan sıvıda sodyum ve klorun fazla miktarda birikeceği üzerinde durur. Peri-silyer katmanda klor konsantrasyonunun artması antibiyotik moleküllerin (örn, human β -defensin 1) fonksiyonunu kısıtlayarak bakterilerin havayolundan uzaklaştırılmasına engel olur [44].

İyon hareketindeki problemlerin yanı sıra, vücuttaki inflamatuvar yanıtın bozulmasının da hastalıkta önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. KF'li hastalardan alınan hücre kültürlerinde ve enfekte olmamış ex-vivo doku örneklerinde anormal düzeyde yüksek inflamatuvar mediatörler saptandığı bildirilmiştir [45]. Ayrıca, enfeksiyonu olmayan 4 haftalık KF'li infantlarda dahi havayolundan alınan

örneklerde inflamasyon varlığı gösterilmiştir [3]. Bunlar dışında, KF'li hastalarda interlökin-8, interlökin-6, tümör nekroz faktör α ve araşidonik asit metabolitleri gibi proinflamatuvar moleküllerin arttığı saptanmıştır [46-48].

Son hipotez ise CFTR disfonksiyonu sonucu hastaların enfeksiyona daha yatkın hale geldiğini öne sürer. Normal konaklarda, *Pseudomonas aeruginosa* fonksiyonel bir CFTR'ye bağlandığında kendi kendini limitleyen hızlı bir immün yanıt başlatır. KF'li hastalarda apikal hücre membranlarında asialo-GM1'in yüksek oluşunun, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'un CFTR aracılı immün yanıt başlamaksızın havayolu epiteline daha fazla bağlanabilmesine yol açtığı düşünülmektedir [49, 50].

Primer olarak etkilenen organ akciğer olmasına rağmen KF çoklu sistem hastalığıdır ve yaratabileceği etkileri en iyi şekilde anlayabilmek için KF'yi tübüler epitelyumun büyük kısmını tutan bir hastalık olarak kabul etmek gerekir.

2.5 Klinik Bulgular

Kistik fibrozis, hastalığın seyri boyunca değişken ve başka hastalıkları düşündürebilecek bulgular verebilir. Yaygın olan tablo erken dönemde başlayan havayolu semptomları, ısrarlı öksürük ve göğüs radyografisindeki değişimleri içerir. Gastrointestinal sistem bulguları yaygın görülür, hastaların yaklaşık %15'inde mekonyum ileusu vardır ve pankreas fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle dışkı aşırı yağlıdır. Fiziksel gelişim geriliği görülebilir. Yaygın görülen bulgular ve yaklaşık başlangıç yaşları Tablo 2.2'de özetlenmiştir [1].

2.5.1 Alt solunum yolu

KF'li hastalarda en yaygın mortalite sebebi bronşektaziye ve solunum yetmezliğine doğru ilerleyen progresif obstrüktif akciğer hastalığıdır. Sağlıklı gözükken KF'li infantlarda dahi klinik olarak farkedilmemiş bir akciğer hastalığı olabilir. Akciğer hastalığının en yaygın bulgusu bronşitle ilişkili öksürüktür. Erken dönemde semptomlar genellikle aralıklarla seyrederek ve akut solunum yolu enfeksiyonları ile alevlenerek ilerleyen dönemde daha şiddetli hale gelirler. Öksürük geceleri daha kötüdür ve sabah uyanıldığında hemen başlar. İlerleyen dönemde ve alevlenmeler sırasında kronik bakteriyel enfeksiyonlar ve nötrofilik inflamasyonun bir sonucu olarak inatçı ve mukopürülan balgamla karakterize prodüktif bir öksürük mevcuttur.

Akciğer hiperinflasyonu yaygındır ve hastalığın erken dönemlerinde dahi görülebilir. İlk 2 yaşta daha sık olmak üzere hastalığın seyri boyunca astmatik veya bronşiyolitik tipte ‘wheezing’ler duyulur. Semptomların astım ile benzer oluşu KF tanısını geciktirebilir. Oskültasyonla farkedilen ilk bulgular solunum seslerinde azalma ve ekspirasyon fazının uzamasıdır. Akciğer hastalığı klinik olarak belirgin hale geldiğinde patolojik sesler genelde ilk olarak üst loblarda duyulmaya başlar. Akciğer homeostazı sürdürülebildiği müddetçe hastalık hafif şiddetli bronşit semptomları ile seyrederken alevlenme dönemlerinde öksürük ve balgam semptomları şiddetlenir. Bu alevlenmelere genellikle taşipne, nefes darlığı, halsizlik, anoreksi ve kilo kaybı eşlik eder. Alevlenmelerin en sık nedeni viral solunum yolu enfeksiyonlarıdır ancak sigara dumanı, hava kirliliği, alerjenler ve respiratuar iritanlar da alevlenmeyi tetikleyebilir [51-53].

Tablo 2.2 : Yaygın görülen bulgular ve başlangıç yaşları.

	0 – 10 yaş	10 – 20 yaş	20 – 35 yaş	>35 yaş
Havayolu	Mukus tıkaçları ve bronşektazi	Bronşektazi şiddetlenir	Hemoptizi ve pnömotoraks ile birlikte bronşektazi	Progresif solunum yetmezliği / akciğer nakli
Baskın enfeksiyon	Staphylococcus Aureus	Pseudomonas aeruginosa ve aralıklı olarak S. Aureus	P. aeruginosa ve non-fermentatif gram-negatif bakteriler	
Pankreas	Pankreas enzim eksikliği		KF’ye bağlı diyabet	
Karaciğer	Karaciğer fonksiyonu testlerinde anormal sonuçlar	Siroz	Portal hipertansiyon (%5-10)	Karaciğer nakli
Bağırsak	Mekonyum ileusu		Distal intestinal obstrüksiyon sendromu	
Üreme sistemi	Vas deferens yokluğu			
Diğer			Artropati, KF’ye bağlı osteoporoz	

2.5.2 Mikrobiyoloji

Kistik fibrozisli hastalarda yaşamın ilk dönemlerinden itibaren solunum yollarında bakteri kolonizasyonu mevcuttur. Alt solunum yollarına kronik bir enfeksiyon yerleştikten sonra eradikasyonu çok zordur. İlk tespit edilen organizmalar genellikle *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae*'dir ve benign bir klinik tabloya sebep olurlar [51]. *Pseudomonas aeruginosa* ya da *Burkholderia cepacia* enfeksiyonlarının tespit edilmesi hastalık seyri açısından önemli bir noktadır çünkü bu enfeksiyonlar akciğer fonksiyonunda daha hızlı bir bozulma başlaması ve mortalite riskinin artması ile ilişkilidirler [54]. *Pseudomonas aeruginosa* prevalansı yaşla birlikte artar ve 20-30 yaş arasındaki KF'li hastaların 2/3'ünden fazlası *Pseudomonas aeruginosa* tarafından enfekte edilmiş durumdadır. *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonuna yakalanma riski hastalık genotipi ile de ilişkilidir, $\Delta F508$ mutasyonu açısından homozigot olanlar kronik enfeksiyonlara çok daha yatkındırlar [55].

Mikroorganizma ile ilk kez enfekte olunduktan sonra eradikasyon tedavisinin uygulanması standart bir işlem halini almıştır. Bu nedenle *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonuna yakalanmamış hastalarda enfeksiyonun hemen tanımlanabilmesi ve erken tedaviye başlanabilmesi için sık sık balgam kültürü alınması önerilmektedir [56]. Yetişkin KF'li hastalarda *Pseudomonas aeruginosa* dominant patojen olmasına rağmen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve çeşitli gram negatif bakteriler de akciğer hastalığın şiddetlenmesinde ve mortalite riskinin artmasında rol oynarlar. Bu durum, KF'deki akciğer enfeksiyonlarının eskiden düşünülene kıyasla daha kompleks bir mikrobiyoma sahip olduğunu göstermektedir [57].

2.5.3 Görüntüleme yöntemleri

Akciğerlerdeki ilk radyolojik değişim küçük havayollarındaki obstrüksiyonu gösteren hiperinflasyon bulgusudur. İlerleyen dönemde bronşektaziye işaret eden bronş duvarında kalınlaşma ve çizgisel opasiteler görülmeye başlar. Bronşektazi bulguları yaşla birlikte daha belirgin hale gelir. Akciğer filmi, akut alevlenmeler ve hemoptizi epizodları sırasında ya da pnömotoraks gibi komplikasyonları tanımlamak adına rutinde ilk başurulan görüntüleme yöntemidir ve stabil KF'li hastalarda yılda 2 kez tekrarlanması önerilmektedir [58]. Bilgisayarlı tomografide (BT) karakteristik bir bronşektazi görünümü mevcuttur. Hava hapsi nedeniyle pulmoner parankimal

perfüzyonun bozulması ve bunun sonucunda pulmoner kan akımının dağılımının değişmesi BT’de homojen olmayan opasite alanları şeklinde kendini gösteren ‘mozaik perfüzyon’ görünümü yaratır. Bronş içindeki enfeksiyon ve reaktif inflamasyon ilerledikçe peribronşiyal cuffing bulgusu belirgin hale gelmeye başlar. Bronşektaziye dair bulgular, havayollarında genişleme ve kistler yaşamın erken döneminde dahi yaygın olarak görülebilir. Hastaların %50’ye yakını 5 yaşına ulaştıklarında bronşektazi bulgularına sahiptir [59].

2.5.4 Akciğer fonksiyonu

KF’li infantlarda akciğer fonksiyonunun doğum sonrası normal olduğu düşünülse de bir kaç hafta içerisinde inflamasyon ve enfeksiyon döngüsünün başladığını ve bronşiyal kıkırdakların hasar görüp erken havayolu obstrüksiyonuna neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [60]. KF’li infantlarda havayolu direncinde artış, hava hapsi ve akım hızlarında azalma meydana gelebilir [52, 61].

Obstrüksiyon ilk olarak küçük havayolları ile sınırlıdır ve bu nedenle ekspirasyon ortası akım hızı ve küçük akciğer volümlerindeki akım hızının azalması ve hava hapsi (rezidüel volüm / total akciğer kapasitesi oranının yükselmesi) bulguları verir. Respiratuar hastalığın seyrini takip etmek için en iyi yöntem spirometredir ve hastanın her vizitinde tekrarlanması önerilir. Kooperasyon düzeyinin iyi olması şartıyla 5-6 yaşına ulaşmış hastalardan doğru ve güvenilir şekilde spirometrik ölçüm alınabilir [62].

Kistik fibrozisli hastaların akciğer fonksiyonunda zaman içerisinde ilerleyici kayıplar meydana gelir. Tahmini zorlu ekspiratuar kapasite 1. saniye (FEV₁) değerinde yıllık yaklaşık %2-3 kayıp beklenir [63]. Tedavi alanındaki gelişmelere rağmen bu ilerleyici kayıp genç yetişkinlik dönemine geçildiğinde hızlanarak devam eder [64]. Akciğer hastalığı şiddetlendikçe periferik havayollarındaki obstrüksiyon santral havayollarına doğru yayılır, ilerleyici hava hapsi nedeniyle havayolları gaz değişimine katılamaz hale gelir ve solunum fonksiyon testinde (SFT) restriktif patern görülmeye başlar [65].

Kronik inflamasyon ve enfeksiyon döngüsü ilerledikçe KF’li hastaların çoğunda arteriyel parsiyel oksijen basıncında (PaO₂) hafif bir düşüş meydana gelmeye başlar. Oksijenizasyon yaşam boyunca azalmaya devam eder ancak hastalığın son dönemleri haricinde klinik olarak belirgin değildir. Yeterli oksijenizasyona sahip hastalar

obstrüktif solunum bozukluğuna rağmen fiziksel fonksiyonlarını devam ettirebilirler. PaO₂'nin 55 mmHg altına düştüğü hastalar semptomatik pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından büyük risk taşırlar [66].

İstirahatte ya da 6 dakika yürüme testi (6DYT) sırasında desatürasyon meydana gelmesi mortalite riskinde büyük artış ile ilişkililidir (172). Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncının (PaCO₂) yükselmesi ve FEV₁'in %30'un altına düşmesi hastalığın terminal dönemi olarak tanımlanır. FEV₁'i prediktif değerin %30'unun altında olan ve PaCO₂ > 50 mmHg ya da PaO₂ < mmHg olan hastaların 2 yıllık tahmini mortalite ihtimali %50'dir ve akciğer nakli adayı olarak kabul edilirler [67].

Havayolu obstrüksiyonu, egzersiz intoleransında rol oynayan en önemli faktörlerdendir [68]. Havayolu obstrüksiyonu orta-ağır düzeyde olan hastaların %50'ye yakınında pik egzersiz sırasında oksijen satürasyonu %90'ın altına kadar düşebilir [69].

2.5.5 Üst solunum yolu

Neredeyse tüm KF'li hastalarda kronik rinosinüzit mevcuttur. KF'deki sinüs hastalığı üst havayolunda kronik ve tekrarlı sekresyon artışı, hava akımında orta düzeyde kısıtlılık ve burun köprüsünde genişleme olarak kendini gösterir [70]. Hastaların %15-20'sinde nazal polipler mevcuttur. Akut ya da kronik burun tıkanıklıkları koku fonksiyonunu büyük ölçüde kısıtlar ve diyet alımında azalmaya ve sonrasında ciddi beslenme bozuklukları gelişimine katkıda bulunurlar [71]. Sinüzit semptomları hastalar tarafından genellikle iyi tolere ediliyor olsa da üst solunum yollarındaki kolonizasyonlar alt solunum yollarına da sıçrayabilir ve bu nedenle göz ardı edilmemeleri gerekir.

2.5.6 Solunum yolu hastalıklarının komplikasyonları

Atelektazi. Yaşamın ilk 5 yılı içerisinde KF'li hastaların yaklaşık %5'inde atelektazi mevcuttur [72]. Atelektazi lobar ya da segmental olabilir ve en sık sağ akciğer etkilenir. Pulmoner alevlenmeler sırasında klinik semptom vermeden de atelektazi gelişebilir. Bazı durumlarda endobronşiyal aspergillozis kaynaklı mukus tıkaçları atelektazi ve hacim kaybına yol açabilir [73]. Ancak çoğu hastada bronkoskopi sırasında mukus tıkaçına rastlanmaz.

Pnömotoraks. Hava hapsi nedeniyle gelişen büllerin rüptürü pnömotoraksa sebebiyet verebilir. Pnömotoraks insidansı oldukça düşüktür (yılda hastaların %1'inde) ancak hastanın yaşı ve hastalık şiddeti arttıkça insidans da büyük ölçüde artar. KF'li yetişkinlerin yaklaşık %20'si yaşamları boyunca en az 1 kez pnömotoraks geçirirler. Pnömotoraks öyküsü olan hastalarda ilerleyen dönemde nüks görülme ihtimali yüksektir [74].

Hemoptizi. KF'li hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Kronik inflamasyonun sebep olduğu mukozal erozyonlar ve bronşiyal arterlerdeki hipertrofidan kaynaklandığı düşünülmektedir [75]. Hemoptizi görülme ihtimali hastalık şiddeti ile ilişkilidir ve kronik bakteriyel enfeksiyon varlığında daha da yükselir. Balgamda küçük bir miktar kan bulunması sık görülen bir durumdur ve kronik olarak devam edebilir. Hastaların yaklaşık %5'inde ise yaşam boyu en az bir kere masif hemoptizi (24 saat içinde 240 ml'den fazla kan) öyküsü vardır [76].

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA). KF'li hastalarda ABPA görülme insidansı %2-8 arasındadır ancak çevresel maruziyete bağlı olarak bu oran %20'lere kadar yükselebilir. Aspergillozis ortam koşullarında yaygın olarak bulunan bir kültür ve balgam kültürlerinde sıklıkla rastlanır. KF'li hastaların %50'ye yakını Aspergillozis fumigatus antijenine karşı kuvvetli bir alerjik reaksiyon gösterir. ABPA'nın klinik bulguları öksürük şiddetinde artış, dispne, wheezing ve balgamda pas rengi izlerin varlığıdır. Segmental bronşiyollerde mukus nedenli harabiyete bağlı atelettaziler ve volüm kaybı görülebilir [77, 78].

Çomak parmak. ileri dönem KF'li hastaların neredeyse tamamında ve akciğer tutulumu şiddetli olan hastalarda da erken dönemden itibaren konnektif dokunun hiperplazisi ve hipertrofisi ve distal falanslardaki vasküleritenin artışına bağlı olarak çomak parmak görülür. Çomak parmak oluşumunun nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak akciğer transplantından sonra düzelme gösterir [79]. Şiddetli akciğer hastalığına sahip adölesan ve yetişkin KF'li hastaların %15'inde ise *hipertrofik pulmoner osteoartropati* görülür. Bu hastalarda ambulasyon ya da şiddetli fiziksel aktivite sonrasında sıklıkla ağrı meydana gelir [80].

Solunum yetmezliği. KF'li hastaların %90'ında mortalite nedeni solunum yetmezliğidir. *Hipoksemi* ilk olarak efor sırasında ya da uykuda görülmeye başlar ve akciğer hastalığının şiddeti arttıkça hipoksemi de şiddetlenir [68, 81]. *Hiperkapni* ise

ileri dönem akciğer hastalığını yansıtan bir bulgudur ve alevlenmeler sırasında daha da şiddetlenir. İleri dönem KF'de pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonare meydana gelebilir ve hepatik konjesyon ve periferal ödeme neden olur [82]. Eğer hipoksemi kontrol altına alınamazsa pulmoner hipertansiyonun şiddetlenmesine ve sonrasında da kalp yetmezliğine yol açabilir. Pnömotoraks, hemoptizi ve respiratuar sinsisyal virüs ya da influenza enfeksiyonları agresif tedaviye rağmen geri döndürülemeyen solunum yetmezliğine neden olabilirler [83].

2.5.7 Egzersiz Kapasitesi

Kistik fibrozisli hastalarda egzersiz kapasitesinin temel belirleyicileri solunum fonksiyonu, yağsız vücut kütlesi, fiziksel aktivite düzeyi ve beslenme durumudur. Egzersiz sırasında KF'li hastaların ölü boşluk ventilasyonundaki artışa bağlı olarak alveolar ventilasyonu arttırabilme yeteneği limitlenir. Sağlıklı bireylerde tidal volümün yaklaşık %70'i alveolar ventilasyona katkı sağlarken KF'li hastalarda bu oran ölü boşluk ventilasyonundaki artışa bağlı olarak çok daha düşüktür. Bu nedenle aynı miktarda oksijen alımı (tüketimi) (VO_2) sağlanabilmesi için ölü boşluk ventilasyonu yüksek olan hastanın sağlıklı bireye kıyasla solunum frekansını ya da tidal volümünü daha çok arttırması gerekir. Ayrıca, havayolundaki obstrüksiyon sebebiyle optimal gaz değişiminin sağlanabilmesi için sağlıklı bireye kıyasla daha yüksek inspiratuar akım hızı oluşturulması gerekecektir. Tüm bu nedenlerle, egzersiz sırasında yeterli ventilasyonun sağlanabilmesi için KF'li hastanın daha fazla solunum eforu göstermesi gerekir. Solunum yükünün yüksek olması metabolik talebi arttır ve var olan beslenme problemlerinin de katkısıyla egzersiz kapasitesi daha çok kısıtlanır. Yetişkin KF'li hastaların %80'inden fazlasında maksimum VO_2 beklenen değer altındadır ve havayolu obstrüksiyonun şiddeti arttıkça maksimum VO_2 orantılı şekilde azalmaktadır. Ek olarak, hastalardaki sedanter yaşam tarzı da fiziksel uygunluğun azalmasına ve iskelet kas kuvveti kaybına yol açarak egzersiz kapasitesinin kısıtlanmasında rol oynar. Egzersiz kapasitesinin düşük olması, tahmini yaşam süresinin daha kısa olması ile ilişkilidir. [84-86].

2.5.8 Gastrointestinal sistem

Mekonyum ileusu KF'li yenidoğanların %15'inde görülür ve KF'yi düşündüren en önemli bulgulardan biridir. Koyu ve yapışkan haldeki mekonyum ilk 48 saat içerisinde atılamazsa abdominal distansiyona ve sonrasında da safra kusulmasına yol

açabilir. Etkilenen infantlar intestinal perforasyon ve peritonitle birlikte şok tablosu gelişimi açısından büyük risk taşırlar. Mekonyumun birikimine bağlı olarak alt abdomen pürüzlü hale gelir. Mekonyumun kalın bağırsağı tıkararak dışkılamayı geciktirmesi mekonyum tıkaç sendromu olarak adlandırılır ve KF'ye spesifik bir bulgu değildir [87].

Yenidoğan periyodu dışında hastaların %20'sinde distal intestinal obstrüksiyon sendromu gelişir. Bu sendrom tam olarak sindirilememiş ve yapışkan haldeki barsak içeriğinin proksimal kolon ya da terminal ileumda tıkanıklık yaratması ile karakterizedir. Kısmi tıkanıklıklarda tek semptom aralıklı olarak beliren kramplı karın ağrılarıdır. Ani gelişen tam tıkanıklıklar ise tedavi edilmediği takdirde dışkılamanın durmasına bağlı olarak abdominal distansiyon gelişimine ve sonrasında safra ya da fekal içerik taşıyan kusmalara yol açar [51].

Kistik fibrozisli hastalarda abdominal basıncın yüksek oluşu ve obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle gastroözofageal reflü prevalansı yüksektir. Gastroözofageal reflü, beslenme bozukluğu ve mikroaspirasyonlara neden olarak mevcut akciğer hastalığının daha da şiddetlenmesine yol açabileceğinden dolayı göz ardı edilmemesi gereken bir durumdur [88].

2.5.9 Pankreas

Kistik fibrozisli hastaların %85'inde doğumdan itibaren yapışkan ve dehidrate haldeki salgıların yarattığı obstrüksiyon nedeniyle ekzokrin pankreas yetmezliği mevcuttur [89]. Pankreatik enzim salgısındaki yetersizlik yağ ve proteinlerin sindirimlerini ve ince bağırsaktan emilimlerini kısıtlar. Pankreas yetmezliği bağırsak bakterilerinin ürettiği gaz miktarının artmasına yol açarak abdomende şişliğe ve sık, yapışkan ve kötü kokulu bir dışkılamaya sebep olur.

Emilim bozukluğu kontrol altına alınmazsa beslenme yetersizliği meydana gelir ve hasta normal büyüme eğrisinin gerisinde kalır. Büyüme geriliğinin derecesi klinik sonuçların daha kötü olması ile ilişkilidir. Ayrıca, solunum yükünün artmış olması ve sistemik inflamasyon varlığı enerji tüketiminin artmasına yol açarak tartı alımını kısıtlayan önemli faktörlerdendir [90].

Yetişkin KF'li hastaların %1'inde semptomatik pankreatit gelişir. Sık tekrarlayan pankreatitin CFTR disfonksiyonu ve kistik fibrozis ile alakalı olabileceği unutulmamalıdır. Pankreatik lipomatozis ve fibrozis, pediatrik KF'li hastaların

karakteristik bulgularındandır. KF'li hastalarda pankreas duktuslarında genişleme ve kalsifikasyonlar da görülebilir [91].

2.5.10 Hepatobilyer tutulum

Yaygın olarak görülüyor olmasına rağmen KF'ye bağlı karaciğer hastalığının tanımı için fikir birliği sağlanabilmiş değildir. Karaciğer hastalığı histolojik olarak fokal biliyer siroz şeklinde kendini gösterir ve yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak hastaların büyük bir kısmında zaman içinde klinik olarak belirgin bir karaciğer hastalığına yol açar [92]. Karaciğer hastalığı hepatosplenomegali ya da karaciğer enzimlerinin (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, bilirubin, gama glutamil transpeptidaz) ısrarcı şekilde yüksek olması şeklinde de kendini gösterebilir. Mevcut kılavuzlar karaciğer enzimleri normalin 3 katı olarak saptandığında ya da 3 ay boyunca normalin 1,5 ila 3 katı arasında seyrettiğinde karaciğer hastalığı açısından detaylı değerlendirme yapılmasını önermektedir. İleri düzey siroz portal hipertansiyon ve klinik olarak belirgin özofageal varislerin gelişmesine yol açabilir [93]. Karaciğer yağlanması sık görülen bir bulgudur ve beslenme bozukluğu, esansiyel yağ asitleri eksikliği ve oksidatif stres ile ilişkilidir [92].

Biliyer kanal hastalığı KF'li hastalarda yaygın olarak görülür. Hastaların yaklaşık %10'unda safra taşları mevcuttur. Taş oluşumunun temel sebebi iyon transportunun bozulmuş olması ve safra kesesinde toplanmasıdır [94].

2.5.11 Genitoüriner sistem

Kistik fibrozisli erkek hastaların neredeyse tümünde konjenital vas deferens yokluğuna bağlı olarak infertilite mevcuttur. Ejekülat hacmi normalin 1/3'ü kadardır ve spermden tamamen yoksundur. %1'lik kesimde ise fertilite durumunun belirlenebilmesi için semen analizi gerekir [95].

Erkeklerle kıyasla daha nadir olmasına rağmen KF'li kadın hastalardaki infertilite oranı %20'leri bulabilir. KF ve/veya şiddetli akciğer hastalığı ve/veya beslenme bozukluğuna sahip hastaların birçoğunda menstrüasyon görülmez. İnfertilitede rol oynayan diğer bir faktör ise bu hastalarda serviks salgılarının koyu ve yapışkan olması ve endoservisit sıklığının yüksek oluşudur. Salgıdaki bu anormalliğin spermlerin normal hareketini kısıtlayarak döllenmeye engel olduğu düşünülmektedir [96]. Longitudinal bir çalışmada hamile kalabilmiş olan KF'li hastaların %80'e

yakınının canlı doğum gerçekleştirebildiği ve gebeliğin KF'li hastaların akciğer fonksiyonu ve 2 yıllık mortalite üzerinde negatif bir etkiye sahip olmadığı bildirilmiştir [97].

2.5.12 Ter bezi disfonksiyonu

Kistik fibrozisli hastaların büyük çoğunluğunda fonksiyonel CFTR proteininin yokluğuna bağlı olarak ter bezlerinde klorun anormal şekilde geri emilmesi terdeki klor oranının yüksek olmasına sebep olur. Bu durum KF'li hastaların özellikle bazı koşullarda normalin çok üzerinde tuz kaybetmelerine yol açar. Özellikle küçük çocuklar sıcak hava koşullarına maruz kaldıklarında ve kusma ya da diare gibi sebeplerle fazladan tuz kaybettiklerinde ciddi tuz eksikliği yaşama riski taşırlar. Bu durumun tipik bulguları uyuşukluk hali, anoreksi, hipokloremik alkaloz ve/veya hiponatremidir [98].

2.5.13 Postural stabilite ve denge

Postural stabilite, ayakta sabit dururken ya da hareket halinde iken vücudun ağırlık merkezini destek yüzeyi sınırları içerisinde tutulabilme yeteneğidir. Denge ise verilen bir görev esnasında postural stabilitenin devamlılığını sağlayabilmektir. Ayakta durma ya da oturma sırasında postural stabiliteyi sürdürebilme 'statik denge', hareket esnasında postural stabiliteyi sürdürebilme ise 'dinamik denge' olarak tanımlanır. Postural stabilite ve denge; duyuşal (görsel, deri, propriyoseptif, vestibüler), motor ve biyomekanik sistemlerin kombine eforunu yansıtır. Statik denge vücudun vertikal pozisyona gelmesiyle birlikte gelişmeye başlarken dinamik denge yeteneği büyük oranda 7 yaşından itibaren kazanılmaya başlar. Ancak, katkıda bulunan sistemlerin kompleks yapısından dolayı postural stabilite yeteneğinin gelişimi adölesan dönemin sonlarına kadar devam eder. Günlük yaşantıda gerçekleştirilen motor aktivitelerin çoğu postural stabilite ve denge yeteneği gerektirir [99, 100].

Kronik akciğer hastalıkları ile ilgili tedavi kılavuzlarında akciğer dışı sistemlerin ve semptomların da değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu kapsamda özellikle son dönemde KOAH'lı hastalarda postural stabilite ve dengenin etkilenimine dair yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. İstirahat solunum yükünün artmasına bağlı olarak gövdenin postural stabiliteye katılım yeteneğinin kısıtlanması [15, 19, 21], denge üzerinde önemli etkiye sahip kor kaslarından biri olan diyaframın kas kuvvetindeki

zayıflık [19], periferik kas güçsüzlüğü [18, 20] ve sistemik inflamasyonun [18] KOAH'lı hastalarda postural stabilite ve dengenin etkilenmesine yol açtığı ve düşme riskini arttırdığı bildirilmektedir. Bildirilen bu semptomların KF'li hastalarda da mevcut olduğu göz önünde bulundurulduğunda KF'li hastaların da postural stabilite ve denge problemleri yaşayabileceği düşünülebilir. Ancak bu konuda yapılmış çalışmaların sayısı çok azdır. Yetişkin KF'li hastalarda yapılan 2 çalışma ile postural stabilitenin inspiratuar [22] ve periferik kas kuvveti [23] ile ilişkili olduğu olduğu saptanmıştır ancak sağlıklı kontroller ile kıyas yapılmadığı için KF'li yetişkinlerin postural stabilite yeteneklerinin etkilenip etkilenmediği belirlenmemiştir. Bir diğer çalışmada ise [24] KF'li çocukların dinamik denge test sonuçlarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha kötü olduğu saptanmıştır. Yazarlar bu durumun KF'li çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha sık görülen kifoza, skolyoza ve pes planus gibi postür problemlerinden kaynaklanabileceği sonucuna varmışlardır.

2.6 Tanı

Kistik fibrozis şüphesi duyulan olgularda tanının doğrulanabilmesi için yaş, genotip ve fenotipe bağlı olarak değişkenlik gösterebilen farklı yollar mevcuttur. Yenidoğan taraması yaygınlaşana kadar KF şüphesi mevcut semptomlardan ya da aile öyküsünden köken almaktaydı. Ancak günümüzde olguların çoğu yenidoğan taraması pozitif bulunarak tanı algoritmasına alınmaktadır. Kistik fibrozis tanısının doğrulanması için temel yöntem 'ter testi'dir. KF'yi düşündüren semptom ya da işaretlere (Tablo 2.3) sahip her olguda yenidoğan taraması sonucundan bağımsız olarak ter testi uygulanmalıdır. Yenidoğanda ter testinin başarısını arttırmak için test en az 2 kg gelen, 36 haftadan daha uzun gestasyon süresine sahip ve en az 2 haftalık yenidoğanlarda bilateral olarak uygulanmalıdır [101].

2.6.1 Yenidoğan tarama programı

2015 yılından itibaren Türkiye'nin de aralarında yer aldığı birçok ülkede KF yenidoğan tarama programı kapsamına alınmış durumdadır. KF için yenidoğan taraması topuktan alınan kandaki immünreaktif tripsinojen (IRT) analizine dayanır. Immünreaktif tripsinojenin referans değerleri küçük değişkenlikler gösterebileceğinden dolayı o ülkede yenidoğan taramasına alınmış infantlardan elde edilen değerler üzerinden cut-off değeri belirlenir. IRT değeri, ülkede belirlenen 'cut-

off' değerin üzerinde ölçülen infantlar yenidoğan taramasında KF riski taşıyor olarak tanımlanır. Anormal IRT değeri saptanmasından sonra çoğu yenidoğan tarama programında bilinen CFTR gen mutasyonlarının saptanması adına gen analizi gerçekleştirilir. Diğer programlarda ise yenidoğan yaklaşık 2 haftalık olduğunda ikinci kez alınan kan örneğinde IRT ölçümü tekrarlanır. Her iki stratejinin de % 90-95 düzeyinde sensitiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Yenidoğan taraması bir tanı testi değildir ve sadece KF açısından risk taşıyan yenidoğanların belirlenebilmesini sağlar. Taramada pozitif sonuç elde edilmesi KF için tanı testlerinin yapılması gerektiğini gösterir. Yenidoğan taraması, hastalık semptomları ortaya çıkmadan erken dönemde KF'nin tespit edilebilmesine olanak sağlar [101-103].

Tablo 2.3 : Kistik fibrozisi düşündüren semptom ve işaretleler.

-
1. Aşağıdaki bulguları veren sinopulmoner hastalık;
 - a. Tipik kistik fibrosis patojenleri kaynaklı inatçı kolonizasyon/enfeksiyon
 - b. Kronik öksürük ve balgam
 - c. Akciğer grafisinde tekrarlayan anormallikler (bronşektazi, atelektazi, infiltrasyon, hiperinflasyon)
 - d. Wheezing ve hava hapsi bulgularıyla kendini gösteren havayolu obstrüksiyonu
 - e. Nazal polipler
 - f. Çomak parmak
 2. Aşağıdakileri içeren gastrointestinal ve nutrisyonel anormallikler;
 - a. İntestinal: mekonyum ileusu, distal intestinal obstrüksiyon sendromu, rektal prolaps
 - b. Pankreatik: pankreas yetmezliği, rekürren akut pankreatit, kronik pankreatit, pankreas görüntüleme yöntemlerinde anormallik
 - c. Hepatik: neonatal sarılığın uzaması, fokal biliyer siroz ya da multilobüler sirozun klinik ya da histolojik bulguları ile kendini gösteren kronik karaciğer hastalığı
 - d. Nutrisyonel: büyüme geriliği (protein-kalori malnutrisyonu), hipoproteinemi ve ödem, yağda çözünen vitaminlerin eksikliğine bağlı sekonder komplikasyonlar
 3. Tuz kaybı sendromları
 4. Erkeklerde obstrüktif azospermi ile sonuçlanan genital anormallikler
-

2.6.2 Tanı yöntemleri

2.6.2.1 Ter testi

Kistik fibrozis tanısı için geçmişten günümüze standart uygulama olarak kabul edilen yöntem ter testidir. Test, 'Gibson-Cooke' yöntemi olarak da adlandırılır ve 1959 yılında tanımlanmıştır. Ter testinde deri üzerinden iyontoforez ile pilokarpin maddesi verilerek ter bezi salgısı stimüle edilir ve salgılanan ter toplanarak klor konsantrasyonu açısından analiz edilir. Terdeki klor düzeyinin sınıflanması için belirlenmiş değerler evrenseldir ve tüm olgular için geçerlidir. Klor miktarına göre; 40 mmol/L altı normal, 40-59 mmol/L arası sınırdadır, 60 mmol/L ve üzeri anormal olarak kabul edilir. 60 mmol/L ve üzeri klor düzeyi yaştan bağımsız olarak tüm olgular için KF göstergesi olarak yorumlanır. Klor düzeyi 40-59 mmol/L arası ölçüldüğünde ise ter testi tekrarlanmalı, detaylı klinik muayene ve gen analizi ile ek değerlendirmeler yapılmalıdır. Tanı netleşene kadar 6-12 ay aralıklarla ter testinin periyodik olarak tekrarlanması önerilmektedir [101].

2.6.2.2 Gen analizi

Ter klor düzeyi sınırdadır ölçülen olgularda gen analizi ile tanı kesinleştirilebilir. Bilinen KF mutasyonlarından 2 yada daha fazlasının saptanması KF tanısını doğrular. Ancak gen analizi ile saptanan mutasyonlar 2 farklı kromozomda *trans* durumlu olarak ya da aynı kromozomda *cis* durumlu olarak bulunabilir. Aynı kromozomda bulunan mutasyonlar genellikle hastalığa yol açmaz. Gen analizi uygulanan laboratuvarların çoğunda bu ayırım yapılmaz ve sadece saptanan mutasyonlar rapor edilir. Gen analizi yapılmasına rağmen KF genotipinin belirlenmesi oldukça zor olabilir. Mevcut tarama panelleri ile CFTR mutasyonlarının %90'ı tanımlanabilir ancak sisteme kayıtlı KF'li hastaların %10'a yakınında tanımlanamamış en az 1 adet mutasyon bulunmaktadır [101].

2.6.2.3 Yardımcı testler

Pankreasın ekzokrin fonksiyonunun değerlendirilmesi hem tanı hem de tedavi planı açısından önemlidir. Yenidoğan taraması ile tanı almış KF'li hastaların en az %25'inde pankreas fonksiyonu yeterli olmasına rağmen zaman içerisinde çoğu hastada pankreas yetmezliği meydana gelecektir. Bu nedenle belirli aralıklarla pankreas fonksiyonu değerlendirilmelidir. Uygun şekilde yapıldığında 72 saatlik

dışkı örneği toplanarak pankreas fonksiyonu ve enzim tedavisine gösterilen yanıtlar değerlendirilebilir ancak testin teknik ve lojistik açıdan kompleks olması rutin olarak kullanımına engel olur. Alternatif testler ile dışkıdaki pankreatik enzimlerin miktarları ölçülebilir. İntraluminal degradasyondan dolayı fekal tripsin ve kimotripsin testleri hatalı sonuçlar verebileceği için fekal elastaz açısından yüksek düzeyde spesifik olan monoklonal test kullanılabilir. 7 yaşından büyük hastalarda serum tripsinojen düzeyi ölçülerek de pankres fonksiyonu değerlendirilebilir.

Nazal potansiyel fark ölçümü, ter testi sonucu sınırda olan KF'li hastalarda tanıyı kesinleştirmek için kullanılabilir. Solunum yolu epiteli nazal mukozayı da kapsadığından dolayı iyon transferinin yarattığı potansiyel farklar nazal kavite içerisinden de ölçülebilir ve CFTR fonksiyonu değerlendirilebilir. Ölçüm üç kere tekrarlanır. İlk ölçüm bazal değeri verir. KF'li hastalarda bazal potansiyel fark sağlıklı bireylerde ölçülene kıyasla daha yüksektir. İkinci ölçüm nazal mukozaya sodyum kanal inhibitörü verildikten sonra alınır. KF'li hastalarda nazal potansiyel farkta daha büyük bir inhibisyon meydana gelir. Üçüncü ölçüm nazal mukozanın bir beta adrenerjik agonisti olan isoproterenol ve klor içermeyen bir solüsyon ile birlikte perfüzyonu sonrasında alınır. KF'li hastada potansiyel fark yanıtı ya hiç olmaz ya da çok düşüktür [101].

2.7 Tedavi

2.7.1 Gen tedavisi

Kistik fibrozisin rutin tedavisi hastalığın yarattığı semptomların kontrolünü ve tedavisini içerir. Ancak bu tedaviler hastalık etmenini yani CFTR disfonksiyonunu ortadan kaldırmazlar. Geliştirilmekte olan yeni gen tedavileri CFTR fonksiyonunun düzeltilmesini hedeflemektedirler. Bu kapsamda geliştirilen 'ivacaftor'un hücre yüzeyindeki mutasyonlu CFTR proteinini düzelterek akciğer fonksiyonu, respriatuar semptomlar ve ter klor düzeyinde anlamlı iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir [104, 105]. Ancak ilaç G551D mutasyonunun yarattığı CFTR disfonksiyonunu düzeltmede etkilidir ve KF'li hastaların sadece %4'ünde G551D mutasyonu mevcuttur. İki uluslararası faz III klinik çalışma ile KF'li hastalarda en sık görülen mutasyon olan F508del mutasyonuna yönelik ivacaftor ile kombine edilen 'lumacaftor (VX-809)'un FEV₁ değerinde gelişme ve alevlenme sıklığında azalma sağladığı bildirilmiştir [106, 107]. Şuan geliştirilmekte olan farklı CFTR modülatörleri ile de (PTC124, VX-661,

QBW276) çeşitli fazlardaki klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmektedir. Ancak gen tedavileri hastalığın akciğerde yaratmış olduğu hasarı geri döndüremezler. Bu nedenle mortalite ve morbidite açısından en büyük faydayı henüz şiddetli akciğer hasarı meydana gelmemiş olan KF'li hastalar elde edebilirler.

2.7.2 Akciğer hastalığının tedavisi

Akciğer hastalığına yönelik tedavideki temel amaç sekresyonları uzaklaştırarak havayolu temizliğini sağlamak, enfeksiyonları kontrol altına almak ve ileri akciğer hasarının önüne geçmektedir.

2.7.2.1 İnhalasyon tedavisi

Aerosol inhalasyonu ile hem ilaçların akciğere iletilmesi hem de alt solunum yolunun nemlendirilmesi sağlanır. Bronkodilatörler ve kortikosteroidler ölçülü doz inhaler (ÖDİ) kullanılarak alınabilir. Küçük çocuklarda ÖDİ'nin 'spacer' ile birlikte kullanılması daha uygundur. Bu ilaçlar alternatif olarak portatif ya da hand-held nebulizatörler kullanılarak da alınabilir. İnhal DNaz ve nebulize N-asetilsistein gibi mukolitik ilaçlar sekresyonun viskozitesini azaltarak havayolu temizliğinin sağlanmasına katkıda bulunurlar. Nebulize hipertonic salin mukusun ve perisilyar sıvı katmanının su içeriğini arttırarak mukosilyer klirensi geliştirir. Günde 2-4 kez kullanılan %7 hipertonic salin ile solunum fonksiyonlarında iyileşme elde edildiği bildirilmektedir. Havayolunda Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonu mevcutsa günlük tedavinin bir parçası olarak sıklıkla aerosol antibiyotikler kullanılır. Supresif tedavi (1 ay kullanım, 1 ay ara) için kullanılan aerosol tobramisin ya da aztreonam ile semptomlarda gerileme ve hospitalizasyon sıklığında azalma sağlandığı bildirilmektedir [108, 109].

2.7.2.2 Antibiyotikler

Antibiyotikler akciğer enfeksiyonunu kontrol altına almak için kullanılan temel ajanlardır. Antibiyotik kullanımı ile endobronşiyal enfeksiyonun şiddetini azaltmak ve progresif akciğer hasarının önüne geçmek hedeflenir.

Oral antibiyotikler. Oral antibiyotik kullanımı için endikasyonlar solunum yolu kaynaklı semptomların varlığı ve solunum yolundan alınan kültürde patojenik organizmaların saptanmasıdır. Sıklıkla karşılaşılan organizmalar Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae ve Pseudomonas aeruginosa olmakla birlikte

Burkholderia cepacia ve diğer gram negatif bakterilerin görülme sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. Staphylococcus aureus ve Haemophilus influenzae oral antibiyotik kullanımı ile erdike edilebilirken Pseudomonas aeruginosa'nın tedavisi daha zordur.

Aerosol antibiyotikler. Pseudomonas aeruginosa ve diğer gram negatif organizmalar genellikle tüm oral antibiyotiklere dirençlidirler. Tobramisin, kolistin ya da gentamisin gibi antibiyotikler ev ortamında aerosol yoluyla alınabilirler. Aerosol antibiyotiklerin akut alevlenmelerde kullanımına dair kanıtlar sınırlı olsa da Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonu olan hastalarda uzun dönem supresif tedavi için inhale tobramisin kullanımının kanıt düzeyi yüksektir. Aerosol antibiyotikler Pseudomonas aeruginosa'nın ilk kolonizasyonundan sonra erdikasyon tedavisi için de kullanılırlar. İlk enfeksiyon, aerosol tobramisin ve/veya kolistin yanında oral olarak siprofloksasin kullanılan çeşitli protokoller ile aylar ya da yıllar içerisinde erdike edilebilir ancak kronik olarak yerleştikten sonra Pseudomonas aeruginosa'nın erdike edilme ihtimali neredeyse yoktur.

İntravenöz antibiyotikler. Ev temelli yoğun ilaç tedavisine rağmen şiddetli ve ilerleyici semptomlara sahip hastalarda intravenöz antibiyotikler endikedir. Tedavi genellikle hastanede gerçekleştirilir ancak ambulatuvar düzende de kullanımı mevcuttur. Hastalar genellikle 7 gün içerisinde iyileşme gösterebilirler de tedavi periyodunun en azından 14 güne uzatılması önerilmektedir. Nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi için enfeksiyon kontrolü sağlanması kritik önem taşır [109].

2.7.2.3 Bronkodilatörler

Kistik fibrozisli çocukların çoğunda, bazen astım ya da bronkopulmoner aspergillozisin de eşlik edebileceği reversibl havayolu obstrüksiyonu mevcuttur. Bronkodilatör inhalasyonu sonrasında akım hızlarında $>12\%$ artış sağlanması reversibl obstrüksiyon olarak tanımlanır. Ancak KF'li hastaların çoğunda bu artış $5-10\%$ düzeyindedir. Yine de, hastalar tarafından bildirilen subjektif faydalar da göz önünde bulundurulduğunda, kısa etkili beta-adrenerjik ajanların tedavide kullanımı önerilmektedir [109].

2.7.2.4 Antiinflamatuvar ajanlar

Kistik fibrozisli hastalarda oral kortikosteroidler, inhale kortikosteroidler, non-steroid antiinflamatuvar ajanlar (örn., ibuprofen) ve lökotrien inhibitörlerini içeren çeşitli antiinflamatuvar tedavilerin etkileri araştırılmıştır ancak sonuçlar tartışmalıdır. İbuprofen, özellikle çocuklar ve adölesanlarda akciğer fonksiyonundaki bozulmayı yavaşlatmaktadır ancak optimum etkinin sağlanabilmesi için kandaki düzeyinin sürekli monitörize edilmesi gerekmektedir. Lökotrien inhibitörlerinin ve oral steroidlerin yan etkileri olduğu bildirilmiştir, inhale steroidler ise eşlik eden astımın olmadığı KF'li hastalarda sınırlı etkiye sahiptir [109].

2.7.2.5 Akciğer nakli

İleri dönem akciğer hastalığına sahip KF'li hastalarda son tedavi seçeneği akciğer naklidir. Hasta seçimi düzgün yapıldığı takdirde akciğer nakli ile yaşam süresi ve kalitesinde önemli gelişmeler elde edilebilir. Avrupa ülkelerinde transplantasyon adayı kabul edilen olgular KF'li çocuklar arasında maksimum medikal tedaviye rağmen 2 yıldan daha az yaşam beklentisi olanlar, KF'li yetişkinler arasında ise FEV₁'i beklenen değerin %30'unun altında olanlardır. Ancak yaş, akciğer enfeksiyonu ve kolonizasyon varlığı ve FEV₁'deki düşüş hızı gibi faktörler de hasta seçimi açısından önemli rol oynar. Çocuklarda nakil sonrası 5 yıllık sağ kalım oranı %50 iken yetişkinlerdeki sonuçlar daha başarılıdır. Nakil sonrası akciğerde CFTR disfonksiyonuna sahip hücre olmayacaktır ancak diğer mukozal yüzeylerde halen CFTR disfonksiyonu mevcuttur. KF ile ilişkili kronik sinüzit ve nazal poliplerin nakil sonrasında takibi çok önemlidir. Kronik sinüs enfeksiyonları KF ile ilişkili organizmaların kolonizasyonu için odak teşkil ederek nakil akciğerin de etkilenmesine yol açabilir [110].

2.7.3 Havayolu temizleme teknikleri ve göğüs fizyoterapisi

Havayolu temizleme teknikleri yapışkan sekresyonların havayolundan uzaklaştırılmasını, akciğer ventilasyonunun ve akciğer mekaniklerinin iyileştirilmesini ve havayolundaki enfeksiyon ve inflamasyon döngüsünün etkilerinin hafifletilmesini hedefleyen uygulamalardır. Bunlar; postural drenaj ve perküsyon, solunum egzersizleri ve aktif solunum teknikleri döngüsü, otojenik drenaj, pozitif ekspiratuvar basınç, havayolu osilasyon cihazları ve yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonunu içerir. 'Göğüs fizyoterapisi' kavramı geçmişte sadece postural drenaj

ve perküsyonu tanımlamak için kullanılırken hastanın aktif olarak uygulayabildiği diğer tekniklerin kullanımının yaygınlaşmasıyla göğüs fizyoterapisinin kapsamı da genişlemiştir. Günümüzde göğüs fizyoterapi programları postural drenaj ve perküsyonun yanında yukarıda bahsedilen tekniklerden bir ya da daha fazlasını içerebilmektedirler. Program içeriği belirlenirken hastanın yaşı, kooperasyon düzeyi, akciğer tutulumunun derecesi ve mevcut semptomları göz önünde bulundurulur. Havayolu temizleme teknikleri haricindeki diğer fizyoterapi yaklaşımları aerobik, periferik ve inspiratuar kas eğitimlerini ve postür egzersizlerini içerir. Bunların yanı sıra programın içeriğinde hastalığın etkileri, progresyonu, alevlenmelerin tespiti, semptom kontrolü, ilaç ve inhaler kullanımı ve fiziksel aktivite önerilerini kapsayan hasta ve aile eğitimi de yer almalıdır [9, 11, 13, 111-113].

Kistik fibrozisin yönetimindeki standartları belirlemek adına yayımlanan Avrupa konsensus raporunda [113] fizyoterapistin KF yönetimindeki rolü Tablo 2.4'te belirtilen şekilde tanımlanmıştır.

Tablo 2.4 : Kistik fibrozisin yönetiminde fizyoterapistin rolü.

Değerlendirme

Her 1-3 ayda bir ya da her klinik ziyarette tekrarlanmak üzere;

- 1) Solunum fonksiyon testi yapıp yorumlamak, solunum sistemine ait semptomları ve egzersiz kapasitesini değerlendirmek ve yorumlamak
- 2) Balgam miktarını-özelliklerini ve dispne düzeyini takip etmek
- 3) Postür, göğüs mobilitesi, kas kuvveti ve endüransı değerlendirmek
- 4) Tedavi kalitesini ve uyumu değerlendirilmek

Tedavi

- 1) İnhalasyon tedavisi:
 - a. Uygun cihazı belirlemek
 - b. Cihazın optimal kullanımı ve bakımı için hasta ve aile eğitimi vermek
 - 2) Havayolu temizleme teknikleri:
 - a. Uygun teknikleri seçerek programın içeriğini belirlemek
 - b. Optimal etki için hasta ve aile eğitimi vermek
 - 3) Fiziksel aktivite ve egzersiz:
 - a. Hastaya uygun fiziksel aktivite ve egzersiz programları dizayn etmek
 - 4) Eğitim:
 - a. Hastanın, ailesinin ve programa dahil diğer fizyoterapistlerin kistik fibrozisin etkileri ve tedavisi hakkındaki bilgilerini arttırmak ve güncellemek
-

2.7.3.1 Postural drenaj, perküsyon ve vibrasyon

Postural drenaj, yerçekiminden faydalanarak sekresyonların periferik havayollarından santral havayollarına taşınarak dışarı atılmasına yardımcı olur ve mukusun ötesindeki akciğerin ventilasyonunu geliştirir. Akciğerde etkilenmiş bölgenin konumuna göre 12 farklı pozisyonda gerçekleştirilebilir. Etkili olabilmesi için her bir pozisyon en az 3-5 dk uygulanmalıdır [114]. Pediatrik popülasyonda baş aşağı pozisyonlar kalp ritminde değişimlere ve gastroözofageal reflüye sebep olabilir [115]. Yan yatış pozisyonlarında ise infantlarda yetişkinlerin aksine etkilenmiş akciğer bölgesi altta tutulduğunda oksijenizasyon artmaktadır [116]. Postural drenaj esnasında uygulanan perküsyon ya da vibrasyon mukusun viskoelastik yapısını değiştirerek mukus hareketini artırır [117]. Postural drenaj sonrasında ise hastadan mutlaka birkaç kez öksürmesi istenmelidir.

2.7.3.2 Solunum egzersizleri ve aktif solunum teknikleri döngüsü

Derin solunum egzersizleri ya da diğer adıyla torakal ekspansiyon egzersizleri kollateral ventilasyonu fasilite eder, mukusun ötesindeki akciğerin ventilasyonunu geliştirir ve sekresyonların hareketlenmesine yardımcı olur. Akciğerin farklı segmentlerine spesifik olarak uygulanabilir. Egzersizler, maksimum inspirasyonda tutma manevrası ile birleştirilebilir. Aktif solunum teknikleri döngüsü ise tidal volümde 4-5 kez solunum kontrolü, 3-4 torakal ekspansiyon egzersizi ve sonrasında glottis açıkken yapılan zorlu ekspirasyon (huffing) döngüsünün hastaya göre belirlenen sayılarda tekrarlanmasını içerir. Solunum kontrolü, egzersiz sırasında solunum kas yorgunluğu ya da hiperventilasyon gelişimini engellemeye yardımcı olur [118].

2.7.3.3 Otojenik drenaj

Otojenik drenaj, farklı akciğer volümlerinde yapılan solunum egzersizleri ile sekresyonları önce küçük havayollarından büyük havayollarına taşımayı, sonrasında da minimal efor ile sekresyonların atılmasını hedefler. Sekresyonların mobilizasyonu, toplanması ve temizlenmesini içeren 3 aşamadan oluşur. Hastadan, inspiratuar akım hızını düşük, ekspiratuar akım hızını ise yüksek tutması istenir. Ancak ekspirasyon hızı 'huffing' ya da öksürükte olduğu gibi havayolu kapanmasına neden olabilecek kadar yüksek olmamalıdır. Tidal volümden ekspiratuar rezerv volüme uzanan ve her inspirasyon sonrası 2-3 sn nefesin tutulduğu küçük hacimli

solunum ile sekresyonlar periferik havayollarından daha büyük havayollarına taşınır. Sonrasında soluk hacmi dereceli olarak arttırılarak sekresyonların merkezi havayollarına doğru taşınması sağlanır. Bu 2 aşama sırasında hasta öksürmemelidir. Sekresyon merkezi havayollarında toplandıktan sonra hastadan öksürerek sekresyonları atması istenir. Atılan sekresyonun miktarı göz önünde bulundurularak basamaklar tekrarlanır. Tekniğin 12 yaşından büyük hastalarda uygulanabileceği bildirilmiştir. Otojenik drenajın aktif solunum teknikleri döngüsü ya da torakal ekspansiyon egzersizlerine kıyasla büyük bir üstünlüğü yoktur ancak havayolu hiperreaktivitesi bulunan KF'li hastalar için diğer egzersizlere kıyasla daha uygun olabileceği belirtilmiştir [119, 120].

2.7.3.4 Pozitif ekspiratuvar basınç

Pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) terapi, dirence karşı yapılan ekspirasyon manevralarından oluşur. Ekspirasyon sırasında uygulanan direnç havayollarında pozitif bir basınç yaratarak geçici olarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi yükseltir, kollateral ventilasyonu fasilite ederek obstrükte haldeki havayollarının solunuma katılımını sağlar ve alveolar ventilasyonu geliştirir [121, 122]. PEP terapi, tek yönlü bir valf, ağızlık ya da maske ile uygulanabilir. Rezistör ve maske arasına yerleştirilen bir manometre üzerinden ekspirasyon sırasında oluşan basınç takip edilir. Klinikte en sık kullanılan yöntem düşük basınçlı PEP terapidir. Bu yöntemde hastadan tidal volümde solunum yaparken ekspirasyon sırasında manometrede 10-20 cmH₂O'luk basınç yaratması istenir. Yüksek basınçlı PEP terapide ise aynı sistem üzerinde hastadan önce 8-10 kez tidal volümde solunum yapması istenir. Sonrasında total akciğer kapasitesine kadar inspirasyon yapması ve ardından zorlu ekspirasyon manevrası ile manometrede 40-100 cmH₂O arası basınç oluşturması istenir. PEP terapinin diğer havayolu temizleme tekniklerine kıyasla büyük bir üstünlüğünün olmadığı ancak bazı hastaların bu tekniği diğer tekniklere tercih ettiği bildirilmiştir [123].

2.7.3.5 Havayolu osilasyonu sağlayan cihazlar

Osilatuar PEP (OPEP) olarak adlandırılan bu cihazlar ekspirasyon sırasında PEP terapiye benzer şekilde direnç yaratmanın yanı sıra havayollarında titreşim de oluştururlar. Havayolunda yaratılan titreşimler ya da ekspiratuvar akımda meydana gelen dalgalanmalar, mekanik olarak balgamın viskoelastik yapısını değiştirir.

Ayrıca cihazı kullanırken oluşan pozitif basınç spontane kompresyonu engelleyerek havayolu açıklığının korunmasını sağlar ve değişkenlik gösteren pozitif basıncın yarattığı salınımlar ile de sekresyonların gevşetilmesi sağlanır. Böylece balgam atımı kolaylaştırılmış olur ve havayolu temizliğine katkıda bulunulur [124]. Bu amaçla ülkemizde yaygın olarak kullanılan cihazlar Flutter® [125], Acapella® [126] ve Aerobika® [124]'dır. Bunlar haricinde piyasada Cornet® ve Quake® cihazları da mevcuttur [124]. Literatürde cihazların birbirlerine ya da diğer havayolu temizleme tekniklerine kıyasla üstünlüğü olmadığı bildirilmektedir [124]. Bu nedenle temin durumuna ya da hasta tercihine göre cihazlar arasından herhangi biri fizyoterapi programına dahil edilebilir. İlgili cihazın kullanımının yanı sıra temizleme yönergerleri de hasta eğitimine dahil edilmelidir.

2.7.3.6 Yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu

Yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu ya da VEST ® sistemi, solunum sistemi üzerinde eksternal olarak titreşim yaratırlar. VEST sistemi göğsün üzerine giyilen şişirilebilir bir yelek ve bu yeleğe bağlı bir hava jeneratöründen meydana gelir. Jeneratörün oluşturduğu hava darbeleri yeleğe iletilir ve böylece göğüs duvarı üzerinde 5-25 Hz'lik bir titreşim yaratılır. VEST, havayolunda öksürük benzeri bir ekspiratuvar akım yaratarak mukusun havayolu duvarından sökülmesini ve yarattığı darbeler ile de mukusun reolojik özelliklerinin değişmesini sağlayarak havayolu temizliğinin geliştirilmesine katkıda bulunur [127]. Literatürde VEST sisteminin diğer havayolu temizleme tekniklerine üstünlüğü saptanmamıştır [128, 129]. Ayrıca, nebulize ilaçların VEST ile kombine şekilde alınmasının ilacın periferik dağılımını değiştirmediği bildirilmiştir [130]. Tedavi uyumu ve devamlılığı kötü olan ya da otizm, öğrenme güçlüğü gibi çeşitli nedenlerle diğer aktif tekniklerin kullanımının mümkün olmadığı hastalarda VEST daha uygun bir seçenek olabilir.

2.7.4 Fiziksel aktivite ve egzersiz

Kistik fibrozisli hastalarda egzersiz kapasitesindeki etkileniminin yanı sıra kas gücü, endurans ve anerobik güçte de kayıplar meydana gelir [11, 131]. Ayrıca, bu hastalarda postural bozukluklar ve esneklik kaybı görülme sıklığı da yüksektir [132]. Sağlıklı çocuklar ve yetişkinler için mevcut fiziksel aktivite kılavuzları, KF'li hastalarda akciğer hastalığı şiddetlenmeye başlayana kadar egzersiz önerilerinde bulunmak için kullanılabilirler. Ancak hastalık şiddeti arttıkça düzenli yapılan

değerlendirmelerin ışığında hastaya özel fiziksel aktivite ve egzersiz programları dizayn edilmelidir.

Düzenli aerobik egzersiz eğitimi ile akciğer fonksiyonundaki bozulma yavaşlatılabilir, akciğer fonksiyonu, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesinde ve kas kuvvetinde gelişmeler elde edilebilir [7, 11, 133]. Birleşik Krallık Kistik Fibrozis Derneği'nin (CF Trust) 2017 yılında yayımladığı güncel fizyoterapi kılavuzunda KF'li hastalarda egzersiz eğitimi için şu öneriler yer almaktadır [134];

- KF'li yetişkin hastalar haftada en az 150 dk orta şiddetli fiziksel aktivite ya da 75 dk yüksek şiddetli fiziksel aktivite gerçekleştirmeye teşvik edilmelidir
- İnaktif ve/veya egzersiz kapasitesi kısıtlı olan hastalar gün içinde toplamda 10 dk'lık fiziksel aktivite gerçekleştirmeye teşvik edilmelidir
- Tüm hastalar orta ve yüksek şiddetli fiziksel aktivitelerin ne oldukları konusunda eğitilmeli ve egzersiz sırasında efor düzeyini belirleyebilmeleri adına Borg nefes darlığı ve yorgunluk skalaları gibi subjektif ölçekler hakkında bilgilendirilmelilerdir.
- Fiziksel olarak daha aktif olmak isteyen tüm hastalar desteklenmeli ve gerekli önerilerde bulunulmalıdır.

KF'li hastalarda sıklıkla görülen ve genellikle alt ekstremiteleri daha çok etkileyen periferik kas güçsüzlüğü, egzersiz toleransı ve günlük yaşam aktiviteleri performansı üzerinde önemli etkiye sahiptir [6, 7]. Alt ekstremitelere kas güçsüzlüğüne sebep olan en önemli faktör kullanmama atrofisidir. Bu nedenle hastalar sedanter bir yaşam tarzına sahip olmamaları konusunda mutlaka uyarılmalıdırlar. Periferik kas eğitimi için Birleşik Krallık Kistik Fibrozis Derneği'nin güncel önerileri [134] şu şekildedir;

- KF'li yetişkin hastalar aerobik egzersize ek olarak (onun alternatifi olarak değil) dirençli egzersiz yapmaya teşvik edilmelilerdir.
- Dirençli egzersiz, haftada birbirini takip etmeyen en az 2 gün yapılmalıdır.
- İlerleyişi takip edebilmek adına dirençli egzersiz için ağırlık eğitimi tercih edilmelidir. Vücut ağırlığı, dirençli bantlar, pilates topları ya da ağırlık makinalarını kullanan eğitimler de alternatif yöntemler olarak kabul edilebilir.

- Dirençli egzersiz hem alt hem de üst ekstremitedeki majör kaslara yönelik olmalıdır.
- Kuvveti arttırmak için 1 maksimum tekrarın %60-70'i, enduransı arttırmak içinse 1 maksimum tekrarın %70'inin altında ağırlıklar kullanılmalıdır.
- 1 maksimum tekrarın belirlenmemesi durumunda ise her egzersiz için belirlenen sayıda tekrar gerçekleştirildiğinde lokal kas yorgunluğu yaratacak ağırlıklar kullanılmalıdır.

KF'li hastalarda sıklıkla görülen bir diğer durum torakal kifoz artışıdır. Nöromusküler kontrolün etkilenmesi, solunum iş yükündeki artış, hiperinflasyon, öksürük sıklığı ve şiddetindeki artış nedenleriyle solunum mekaniklerinde meydana gelen değişim ve beden kitle indeksindeki kayıplar bu durumun gelişmesinde rol oynar. Yapılan çalışmalarda öksürük sıklığı ve şiddetindeki artışın ve aksesuar kas kullanımının gövdenin ön yüzündeki miyofasyal yapıların kısılmasına yol açarak ön ve arka yüz arasında kas dengesizliği oluşturabileceği bildirilmektedir. KF'li çocuklarda 7 yaşından itibaren postural değişimler ve pektoris kaslarındaki kısılıklar görülmeye başlayabilir [111, 132, 135, 136]. Literatürde postürü geliştirmek adına etkili metodun hangisi olduğuna dair bir fikir birliği yoktur. Ancak bu hastalardaki postural bozuklukların multifaktöriyel yapıda olmasından dolayı sadece germe egzersizleri ile postürde yeterli bir gelişme sağlanamayacağı unutulmamalıdır. Genel popülasyon için de bir fikir birliği olmamasına rağmen postür sağlığı için kognitif öğrenme, manuel teknikler ve egzersiz uygulamalarının kullanılabileceği belirtilmektedir [137].

2.7.5 İspiratuar kas eğitimi

Kistik fibrozisli hastalarda havayolu obstrüksiyonunun neden olduğu hiperinflasyon, inspiratuar kaslar üzerinde mekanik bir dezavantaj yaratarak normalden daha kısa uzunlukta çalışmalarına yol açar. Ayrıca, havayolu direncindeki artış ventilatuar iş yükünü de artırır. Pankreas yetmezliğine bağlı gelişen nutrisyonel problemler ve kronik enfeksiyonun sebep olduğu katabolik ortam kas kitlesi kayıplarına yol açar. Tüm bu faktörler KF'li hastalarda inspiratuar kas güçsüzlüğü gelişimine katkıda bulunur [5, 138, 139]. Solunum kasları da, aynı iskelet kaslarında olduğu gibi dirence karşı çalıştırılarak kuvvetlendirilebilir. Bu amaçla kullanılan farklı IMT metodlarının çeşitli kronik hastalıklardaki faydaları literatürde detaylı şekilde araştırılmıştır [12,

140]. Ancak IMT'nin KF'li hastalarda kullanımına dair fikir birliği sağlanabilmiş değildir. KF'li hastalarda IMT'nin etkilerini araştıran bir derleme çalışmasının sonucunda IMT'nin bu hastalara onerilmesini destekleyecek herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Ancak yazarlar IMT açısından hastaların bireysel olarak ele alınmasını ve inspiratuar kas zayıflığı saptanan hastalara spesifik olarak IMT'nin uygulanabileceğini bildirmişlerdir [13].

2.7.6 Beslenmeye yönelik tedaviler

Kistik fibrozisli hastaların %90'ına yakınında ekzokrin pankreas yetersizliği, sindirim problemleri ve yağ, protein ve vitaminlerin emilim bozukluğu mevcuttur. Bu nedenle KF'li hastaların rutin tedavisi genellikle pankreatik enzim replasmanı ve vitamin desteğini de içerir.

Solunum iş yükünün ve metabolik aktivitenin artmasına bağlı olarak KF'li çocukların günlük kalori ihtiyaı genellikle normale kıyasla daha yüksektir. Kronik enfeksiyon ve inflamasyonun yarattığı iştahsızlık zamanla kilo kaybına yol açar. Hastaların yüksek kalorili diyetle beslenmesi onemlidir ancak akciğer enfeksiyonu kontrol altına alınmadığı müddetçe tartı alımı fark edilemeyecektir. Kilonun korunması ya da tartı alımının sağlanabilmesi için bazı hastalarda nazogastrik tüp ya da perkütan enterostomi ile nokturnal beslenme desteği ya da kısa süreli intravenöz hiperalimentasyon gerekebilir. Rekombinant büyüme hormonu tedavisinin nitrojen dengesi, tartı alımı ve tartı alım hızı üzerine pozitif etkileri olduğu bildirilmiştir.

Besinlerle birlikte verilen pankreatik enzim replasman tedavisi dışkıdaki yağ içeriğini ve nitrojen kaybını azaltır ancak tam olarak düzeltemez. Enzim miktarı ve tipi her hasta için bireysel olarak belirlenmelidir. Genellikle enterik kaplı, pH'a duyarlı minimikrosfer kapsül şeklinde reçete edilirler. Pankreas yetersizliği sebebiyle yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K vitaminleri) emiliminde de problem vardır ve bu nedenle günlük olarak vitamin desteği alınması gereklidir. Genellikle 4 vitamini de içeren preperatlar kullanılır [4, 141, 142].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Katılımcılar

Çalışma, Ekim 2017 – Mart 2018 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda KF tanısı ile kayıtlı 163 hasta arasından çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 32 hasta üzerinde gerçekleştirildi (çalışmanın akış diyagramı Şekil 3.1'de verildi). Hastaların değerlendirme ve tedavileri Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Kardiyak ve Pulmoner Fizyoterapi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Üniteleri'nde gerçekleştirildi.

Dahil edilme kriterleri;

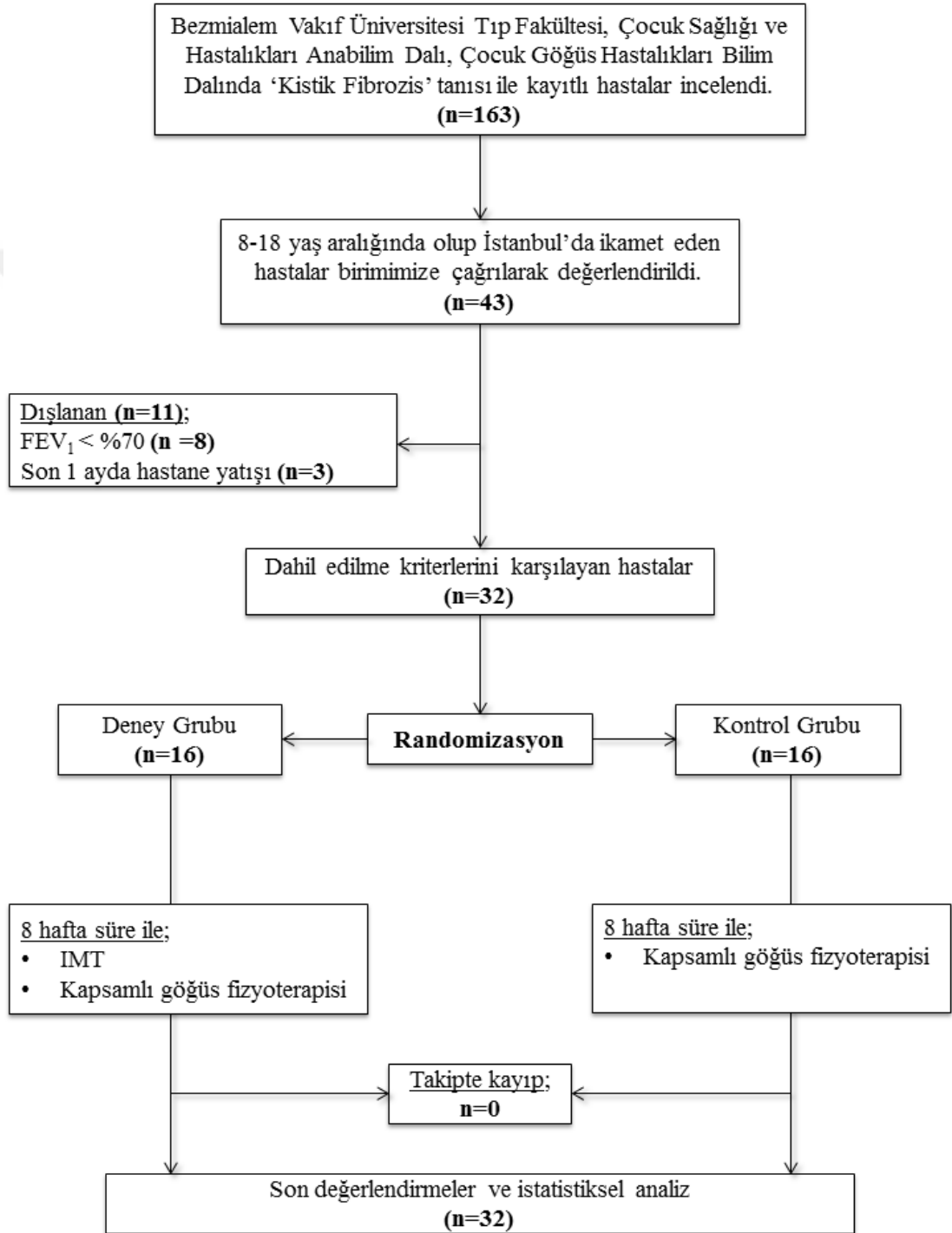
- 8-18 yaş aralığında olmak
- Amerikan Kistik Fibrozis Derneği uzlaşma raporu kriterlerine göre [101] kistik fibrozis tanısı almış olmak
- Amerikan Kistik Fibrozis Derneği yıllık raporundaki hastalık şiddeti sınıflamasına göre [143] $FEV_1 \geq \%70$ prediktif değerine yani hafif şiddetli akciğer hastalığına sahip olmak

Dışlama kriterleri;

- Geçirilmiş akciğer veya karaciğer nakli öyküsü
- Dengeyi etkileyebilecek tanılanmış görme, işitme, vestibüler ya da nörolojik problemlere sahip olma
- Son 1 ay içerisinde hastane yatışı öyküsü
- Mobiliteyi etkileyen tanılanmış ortopedik problemlere ya da muskuloskeletal cerrahi girişim öyküsüne sahip olma

Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce ebeveynlerine 'Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu' doldurtuldu (Ek A) ve ebeveynlerin imzaları alınarak hastalar çalışmaya

dahil edildi. Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.04.2017 tarihinde 7/73 karar numarası ile onaylandı (Ek B) ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklendi (6.2017/1).



Şekil 3.1 : Akış diyagramı.

3.2 Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi

Örneklem büyüklüğünün belirlenebilmesi için G-power v3.1 programı (Universitat Kiel, Almanya) kullanıldı [144]. Örneklem büyüklüğünün belirlenebilmesi için hastalara uygulanacak değerlendirmeler arasından en yüksek standart sapmaya sahip ölçüm olan 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) temel alındı. Yapılan literatür incelemesinde, KF'li çocuklarda inspiratuar kas eğitiminin 6DYM üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Bu nedenle, KF'li çocuklarda 6DYM'nin güncel normatif değeri olan 596 ± 59 metrede [145], bu testin tanımlanan minimum klinik anlamlı değişim miktarı olan 54 metrelik [146] değişimi %95 güven düzeyi ve %80 güç ile tespit edebilmek için tedavi ve kontrol gruplarına 16'şar hasta olmak üzere toplamda 32 hastanın çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplandı.

3.3 Değerlendirme Yöntemleri

3.3.1 Genel değerlendirme formu

Hastaların demografik özellikleri, özgeçmişi, soy geçmişi, tanı tarihi, tanı yöntemi, acil başvurusu ve hastane yatışı öyküsü, temel yakınmaları, kullandığı ilaçlar ve/veya cihazlar, istirahat kalp hızı ve 'pulse' oksijen saturasyonu (SpO_2) ve önceden göğüs fizyoterapisi ya da rehabilitasyon hizmeti alma durumları kayıt edildi (Ek C).

3.3.2 Vücut kompozisyonu analizi

Dijital, taşınabilir ve non-invaziv Omron BF511 Body Composition Monitor® (Omron Healthcare Co. Ltd.; Japonya) kullanılarak hastaların vücut yağ oranı (%), iskelet kas kitlesi oranı (%) ve istirahat metabolizması (kcal) ölçüldü (Şekil 3.2). Cihaz dört kutuplu bioelektrik empedans yöntemi ile çalışmaktadır. Vücuttan geçirilen $500 \mu A$ ve $50 kHz$ 'lik akım ile yağ ve kas dokusu miktarı belirlenebilmektedir. Cihazın geçerlilik güvenilirlik çalışması mevcuttur [147].



Şekil 3.2 : Vücut Kompozisyonu Analizi.

3.3.3 Solunum fonksiyonu

Solunum Fonksiyon Testi COSMED Pony FX® (COSMED; İtalya) spirometre ile Amerikan Toraks Derneği (ATS) / Avrupa Solunum Derneği (ERS) kriterlerine [148] uygun şekilde gerçekleştirildi (Şekil 3.3). Zorlu vital kapasite (FVC), FEV₁, Tiffeneau oranı (FEV₁/FVC), tepe ekspiratuar akım hızı (PEF) ölçüldü ve prediktif değerlerin yüzdesi şeklinde ifade edildi.



Şekil 3.3 : Solunum Fonksiyon Testi.

3.3.4 Solunum kas Kuvveti

Solunum kas kuvveti ölçümü taşınabilir, elektronik ağız içi basınç ölçüm cihazı (MicroRPM®, Micro Medical; İngiltere) ile ATS/ERS kriterlerine [149] göre gerçekleştirildi (Şekil 3.4). Basınçlar, ağızdan yapılan birkaç saniyelik maksimum inspirasyon (Müller manevrası) ve ekspirasyon (Valsalva manevrası) esnasında maksimum inspiratuar basınç (MIP) ve maksimum ekspiratuar basınç (MEP) ölçümleri ile değerlendirildi.



Şekil 3.4 : Solunum Kas Kuvveti Ölçümü.

3.3.5 Fonksiyonel kapasite

Fonksiyonel kapasite 6DYT ile ATS kriterlerine [150] göre değerlendirildi (Şekil 3.5). Olguların 30 metrelik düz bir koridorda 6 dakika süresince kendi yürüme hızlarında olabildiğince hızlı fakat koşmadan yürüyerek kat ettikleri mesafe metre cinsinden kaydedildi. Ek olarak test öncesi ve sonrası pulse oksimetre (Beuer pulse oksimeter, Beurer GmbH; Almanya) ile SpO₂, kalp hızı, dispne ve yorgunluk düzeyleri değerlendirildi. Dispne ve yorgunluk düzeylerinin belirlenebilmesi için Modifiye Borg Dispne ve Yorgunluk Skalaları kullanıldı [151].



Şekil 3.5 : 6 dakika yürüme testi.

3.3.6 Postural stabilite ve denge

Postural stabilite ve denge Biodex Balance System® (Biodex Medical Systems, Inc., Amerika Birleşik Devletleri) ile değerlendirildi (Şekil 3.6). Biodex Balance System® postural stabilite, stabilite limitleri, dengenin duysal entegrasyonu ve düşme riskini değerlendirmek için kullanılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış bir ekipmandır [152]. Denge platformu, kol destekleri, ekran ve yazıcıdan oluşur. Platform, uygulanacak teste göre statik ya da hareketli (12 seviyelik hareket miktarı; seviye 12 en stabil, seviye 1 ise her yönde 20 dereceye kadar hareket edebilen en az stabil düzeydir) olarak ayarlanabilir. Çalışmada cihaz ile aşağıdaki testler uygulandı.

Postural Stabilite Testi (Test of Postural Stability)

Hastanın denge merkezini koruyabilme yeteneği değerlendirilir. Merkezden olan sapmalar kaydedilir. Test, statik platformda gerçekleştirildi ve ortalama, anterior/posterior ve medial/lateral stabilite indeksleri kaydedildi (merkezden olan sapmalar ne kadar büyük ise stabilite indeksi o kadar yüksek olur). Postural stabilite test sonucunun örnek ekran görüntüsü Ek D’de verildi.

Stabilite Limitleri Testi (Limits of Stability)

Ağırlık merkezini vücudun destek yüzeyleri arasında hareket ettirme ve kontrol etme yeteneği değerlendirilir. Test, statik platform üzerinde gerçekleştirildi. Yön kontrolü (ortalama, öne, geriye, sola, sağa, öne/sola, öne/sağa, geriye/sola, geriye/sağa) değerlendirilerek yüzde değeri şeklinde ifade edildi (%100 = mükemmel kontrol). Stabilite limitleri test sonucunun örnek ekran görüntüsü Ek E’de verildi.

Dengenin Duysal Entegrasyonu (Clinical Test of Sensory Integration of Balance)

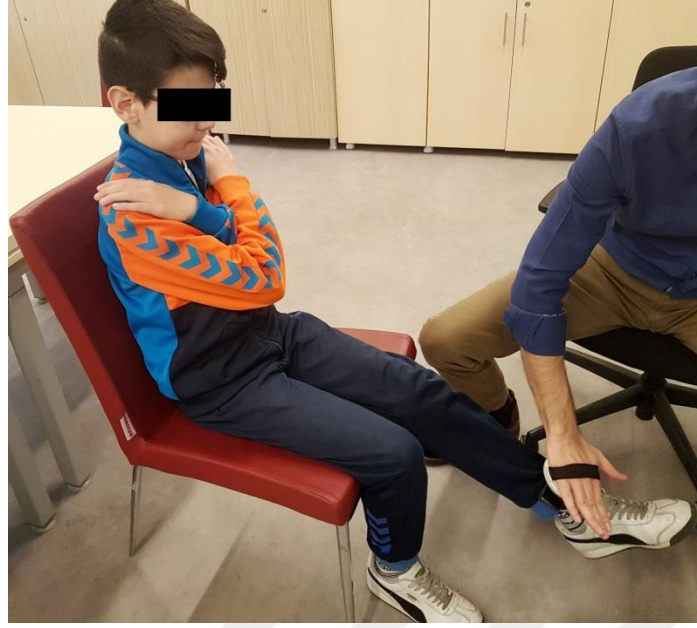
Hastanın çeşitli duyularının dengeye nasıl katkı sağladığı ve bu duylardan bir ya da birkaçı ortadan kaldırıldığında dengeyi ne kadar iyi kompanse edebildiği değerlendirilir. Test statik platform ayarı ile düz zemin üzerinde gözler açık ve gözler kapalı, köpük zemin üzerinde gözler açık ve gözler kapalı pozisyonlarda gerçekleştirildi ve dört pozisyonun her biri için salınım indeksi (Sway Index) hesaplandı (salınımlar ne kadar büyük ise salınım indeksi o kadar yüksek olur). Dengenin duysal entegrasyonu test sonucunun örnek ekran görüntüsü Ek F'de verildi.



Şekil 3.6 : Biodex Balance System®.

3.3.7 Periferik kas kuvveti

Periferik kas kuvvetinin değerlendirilmesi için M. Quadriceps kas kuvveti ölçüldü. Ölçüm, MicroFET® 2 (Hoggan Scientific; ABD) elektronik el dinamometresi kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalardan oturma pozisyonunda iken bir dizini tam ekstansiyona almaları istendi ve ayak bileği üzerinden dinamometre ile maksimum direnç uygulanarak M. Quadriceps'in izometrik kas gücü ölçülüp kaydedildi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7 : M. Quadriceps kas kuvveti ölçümü.

3.4 Çalışma Grupları ve Uygulanan Tedaviler

Deney ve kontrol gruplarına atanacak hastaların belirlenmesi için bilgisayar temelli randomizasyon programı (random.org) kullanıldı. 1 ila 32 arasındaki sayılardan rastgele seçim ile 16'şar sayıdan oluşan 2 sayı dizisi belirlendi. Bu sayı dizilerinden ilki deney grubu, ikincisi ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen her hastadan içerisinde 1 ila 32 arasındaki sayıların yazdığı kapalı zarflardan birini çekmesi istendi. Çekilen sayının yer aldığı sayı dizisine göre hasta deney ya da kontrol grubuna atandı.

Deney ve kontrol gruplarındaki tüm hastalara 8 hafta boyunca, haftanın her günü, günde 2 kez uygulanmak üzere kapsamlı bir göğüs fizyoterapi programı verildi. Her hafta 1 fizyoterapi seansı birimizde gözetimli olarak gerçekleştirildi, diğer seanslar ev temelli olarak gerçekleştirildi.

Deney grubundaki hastalara kapsamlı göğüs fizyoterapisine ek olarak 8 hafta boyunca, haftanın her günü, günde 2 kez 15'er dk uygulanmak üzere Threshold IMT® cihazı ile inspiratuar kas eğitimi verildi.

Sekiz haftanın sonunda tüm değerlendirmeler tekrarlandı.

3.4.1 Kapsamlı göğüs fizyoterapisi program içeriği

Tüm hastalardan haftanın her günü, günde 2 kez 30 dakikalık kapsamlı göğüs fizyoterapi programını ev temelli olarak uygulamaları istendi. Nebulize ilaç ya da hipertonic salin alan hastalardan fizyoterapi programının nebulizasyondan sonra uygulanması istendi. Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra hastaya ve ailesine programın içeriği, egzersizlerin nasıl yapılacağı ve cihazların nasıl kullanılacağı detaylı olarak anlatıldı ve fizyoterapist eşliğinde ilk tedavi seansları gerçekleştirildi. Tüm hastalar 8 hafta boyunca, haftada 1 gün birimize gelerek fizyoterapi seansını gözetimli olarak gerçekleştirdi ve programı nasıl uyguladıkları kontrol edildi.

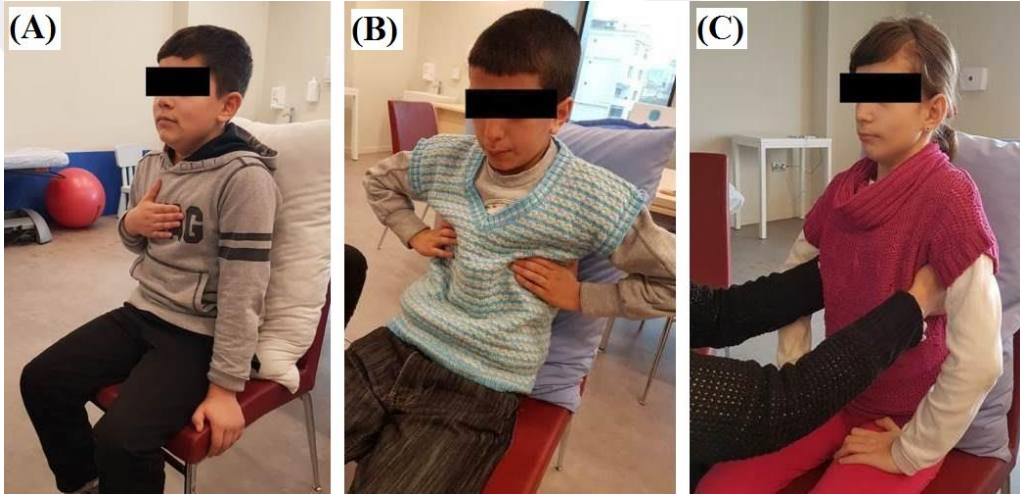
Program içeriği (Şekil 3.8-13);

- Diafragmatik solunum egzersizi
- Torakal ekspansiyon egzersizleri (Göğüs solunumu ve bilateral segmental solunum egzersizleri)
- İnsentif spirometre (Triflo®) egzersizi
- OPEP cihazı (Flutter®) ile havayolu osilasyonu sağlanması
- Postural drenaj ve perküsyon
- Öksürüğü geliştirme teknikleri

Solunum egzersizleri ve cihazlar 5 tekrar ile 2 set olarak çalışıldı. Hiperventilasyon ve solunum kas yorgunluğu oluşmaması adına egzersizler arasında hastadan 5-6 kez tidal volümde solunum kontrolü yapması istendi. Postural drenaj pozisyonu eğer hastanın güncel bilgisayarlı tomografi sonucu mevcut ise etkilenen loblara spesifik olarak belirlendi. Tomografi mevcut değil ise ya da yaygın bir akciğer tutulumu var ise sırasıyla 45° trendelenburg pozisyonunda yüz üstü yatışta ve 30° trendelenburg pozisyonunda sağ ve sol yan yatışlarda uygulandı. Postural drenaj toplamda 10 dk uygulandı. Birden çok pozisyon içeren programlarda 3 dakikada bir pozisyon değiştirildi. Postural drenaj esnasında ebeveynlerden perküsyon uygulanması istendi. Postural drenajdan sonra oturma pozisyonuna gelir gelmez hastadan 3-4 kez ya da yeterli sekresyon atılana kadar öksürük tekniklerinin uygulanması istendi. Ayrıca, havayolu temizleme tekniklerine ek olarak hastaların fiziksel aktivite düzeylerini arttırmaya yönelik düzenli yürüyüş, pilates topu ve trombolinde egzersizler ya da imkan dahilindeki spor aktivitelerine katılım gibi önerilerde bulunuldu.



Şekil 3.8 : Diyafragmatik solunum egzersizi.



Şekil 3.9 : Torakal ekspansiyon egzersizleri; (A) göğüs solunumu, (B) bilateral segmental solunum, (C) ebeveyn ile bilateral segmental solunum egzersizleri.



Şekil 3.10 : İnsentif spirometre (Triflo®) egzersizi.



Şekil 3.11 : Flutter® ile havayolu osilasyonu sağlanması.



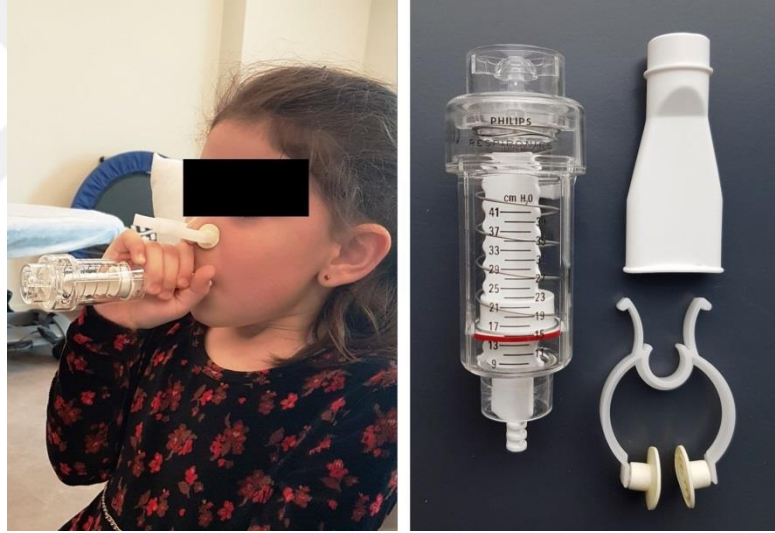
Şekil 3.12 : Postural drenaj ve perküsyon; 45° yüz üstü ve 30° yan yatış trendelenburg pozisyonları ve perküsyon.



Şekil 3.13 : Öksürüğü geliştirme teknikleri; ekspulsiyon fazında iki el ile abdomen üzerinden basınç uygularken gövde fleksiyonu yapmak öksürüğün etkinliğini artırır.

3.4.2 İspiratuar kas eğitimi

Deney grubuna kapsamlı göğüs fizyoterapi programına ek olarak haftanın her günü, günde 2 kez 15'er dakika uygulanmak üzere Threshold IMT® (Philips Respironics, Birleşik Krallık) cihazı ile inspiratuar kas eğitimi verildi (Şekil 3.14). Başlangıç eğitim şiddeti, hastanın ilk değerlendirmesinde ölçülen MIP değerinin %30'u olarak ayarlandı. Her hafta, hasta gözetimli göğüs fizyoterapi programını gerçekleştirmek için birimize geldiğinde MIP değeri tekrardan ölçüldü ve eğitim şiddeti yeni ölçülen MIP değerinin %30'una ayarlandı. Program boyunca deney grubunda tekrarlı gerçekleştirilen MIP ölçümünün MIP değeri üzerinde öğrenme etkisi yaratabileceği göz önünde bulundurularak kontrol grubundaki hastalarda da her hafta MIP ölçümü tekrarlandı. Solunum kas yorgunluğu oluşmaması adına deney grubundaki hastalardan göğüs fizyoterapi programı ve inspiratuar kas eğitimi arasında en az 1 saat dinlenmeleri istendi.



Şekil 3.14 : İspiratuar kas eğitimi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Veri analizi için SPSS v.20 (SPSS Inc., ABD) programı kullanıldı. Tüm veriler dağılım özelliklerinin belirlenebilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Grup içi karşılaştırmalarda: normal dağılım gösteren sayısal verilerde Paired Sample T-test, normal dağılım göstermeyen ya da ordinal verilerde Wilcoxon testi; gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren sayısal verilerde Independent Samples T-test, normal dağılım göstermeyen ya da ordinal verilerde

Mann Whitney U testi kullanıldı. Denge değerlendirme sonuçları ve diğer klinik parametreler arasındaki ilişki, verilerin dağılım özelliklerine göre Pearson ya da Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Dengenin bağımsız belirleyicilerinin tespit edilebilmesi ve solunum parametrelerinin denge üzerindeki etki düzeyinin belirlenebilmesi için lineer regresyon analizi yapıldı. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Deney ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, solunum fonksiyonu, solunum kas kuvveti, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti değerlendirmeleri ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.1’de verildi. Çalışmanın başlangıcında, deney ve kontrol grupları arasında demografik özellikler, solunum fonksiyonu, solunum kas kuvveti, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti açısından fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.1 : Grupların demografik özellik, solunum fonksiyonu, solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite değerlendirmelerinin karşılaştırılması.

	Deney Grubu (n=16)	Kontrol Grubu (n=16)	p değeri
Yaş (yıl)	11,66±2,42	10,47±2,03	0,148
Cinsiyet			
Kadın (n)	8 (%50)	7 (%44)	0,723
Erkek (n)	8 (%50)	9 (%56)	
Tanı yaşı (ay)	4,30±2,72	4,18±2,98	0,641
Tanı yöntemi			
Ter testi (n)	14 (%88)	15 (%94)	0,559
Ter klor düzeyi (mmol/L)	120±11	113±9	0,133
Gen analizi (n)	8 (%50)	6 (%38)	0,492
Vücut Kompozisyonu			
BKİ (kg/m ²)	17,65±2,40	17,96±2,49	0,972
Kas kitlesi (%)	33,18±3,20	31,06±3,21	0,730
Yağ kitlesi (%)	17,19±4,30	19,72±6,35	0,243
İstirahat metabolizması (kcal)	1255±155	1176±145	0,144
Solunum Fonksiyonu			
FVC (% prediktif)	87,13±13,66	88,91±13,97	0,719
FEV ₁ (%prediktif)	79,36±13,67	78,69±15,91	0,900
FEV ₁ / FVC (%)	78,75±6,21	77,00±7,82	0,710
PEF (% prediktif)	78,38±17,37	73,84±20,94	0,510
Solunum Kas Kuvveti			
MIP (cmH ₂ O)	67,74±12,42	71,29±15,44	0,095
MEP (cmH ₂ O)	91,78±13,45	86,14±17,76	0,268
Fonksiyonel Kapasite			
Yürüme mesafesi (m)	561±45	544±62	0,401
Periferik kas kuvveti			
M. Quadriceps (kg)	38,47±15,03	36,20±14,83	0,677

Sonuçlar $\bar{x} \pm sd$ ya da n (%) şeklinde verildi.

BKİ: Beden kitle indeksi; FVC: zorlu ekspiratuar kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuar hacim 1. saniye; PEF: tepe ekspiratuar akım hızı; MIP: maksimum inspiratuar basınç; MEP: maksimum ekspiratuar basınç.

Deney ve kontrol gruplarının postural stabilite ve denge değerlendirmeleri ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.2’de verildi. Çalışmanın başlangıcında, deney ve kontrol grupları arasında postural stabilite ve denge değerlendirmeleri açısından fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.2 : Grupların postural stabilite ve denge değerlendirmelerinin karşılaştırılması.

	Deney Grubu (n=16)	Kontrol Grubu (n=16)	P değeri
Postural Stabilite Testi (Stabilite İndeksi)			
Ortalama	2,31±0,93	2,39±0,80	0,805
Anterior/posterior	2,11±0,97	2,12±0,99	0,978
Medial/lateral	0,85±0,36	1,06±0,86	0,391
Stabilite Limitleri Testi (0-100)			
Testi tamamlama süresi (sn)	45,62±10,32	44,08±4,91	0,596
Ortalama	44,24±11,89	42,83±10,37	0,691
Öne	58,63±18,51	51,41±17,54	0,266
Geriye	51,38±15,76	47,38±13,12	0,441
Sola	53,99±16,20	47,32±12,76	0,206
Sağa	49,68±13,66	46,08±12,64	0,444
Öne/sola	49,59±10,59	45,10±10,64	0,241
Öne/sağa	49,31±13,12	45,09±13,81	0,383
Geriye/sola	48,31±13,03	40,26±12,81	0,150
Geriye/sağa	45,33±16,93	39,19±15,76	0,317
Dengenin Duysal Entegrasyonu Testi (Salınım İndeksi)			
Gözler açık, düz zemin	1,09±0,44	1,30±0,37	0,170
Gözler kapalı, düz zemin	1,42±0,45	1,50±0,33	0,581
Gözler açık, köpük zemin	1,87±0,57	1,95±0,53	0,681
Gözler kapalı, köpük zemin	2,81±0,50	2,97±0,57	0,449
Kompozit skor	1,81±0,36	1,97±0,34	0,216

Sonuçlar $x \pm sd$ şeklinde verildi.

Solunum kas kuvvetinin postural stabilite ve denge ölçümlerini ne düzeyde tahmin edebildiğinin incelenmesi adına 32 hasta üzerinde yapılan lineer regresyon analizlerinde MIP değerinin ortalama stabilite indeksi, stabilite limitleri testi ortalama skor ve dengenin duysal entegrasyonu testi kompozit skordaki varyansların sırasıyla %10, %4 ve %4'ünü açıklayabildiği saptandı. MIP değeri postural stabilite ve denge ölçümlerinden hiçbirinin bağımsız belirleyicisi değildi ($p>0.05$). MEP değerinin ise ortalama stabilite indeksi, stabilite limitleri testi ortalama skor ve dengenin duysal entegrasyonu testi kompozit skordaki varyansların sırasıyla %8, %26 ve %9'unu açıklayabildiği saptandı. MEP değerinin stabilite limitleri testi ortalama skorunun bağımsız belirleyicisi olduğu saptandı ($p<0,01$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 : Solunum kas kuvvetinin postural stabilite ve denge ölçümlerini tahmin düzeyinin değerlendirilmesi (n=32).

Bağımsız değişken	Bağımlı değişken	R	R ²	p
MIP	PST ortalama skor	0,309	0,095	0,086
	SLT ortalama skor	0,206	0,042	0,259
	DDET kompozit skor	0,188	0,035	0,319
MEP	PST ortalama skor	0,289	0,084	0,108
	SLT ortalama skor	0,514	0,264	0,003
	DDET kompozit skor	0,303	0,092	0,103

MIP: maksimum inspiratuar basınç; MEP: maksimum ekspiratuar basınç; PST: postural stabilite testi; SLT: stabilite limitleri testi; DDET: dengenin duysal entegrasyonu testi.

Deney grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası solunum fonksiyonu ve solunum kas kuvveti değerleri Tablo 4.4'te verildi. Deney grubunda tedavi sonrası FVC, FEV₁, PEF, MIP ve MEP değerlerinde tedavi öncesi değerlere kıyasla anlamlı gelişme saptandı ($p<0,01$).

Kontrol grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası solunum fonksiyonu ve solunum kas kuvveti değerleri Tablo 4.5'te verildi. Kontrol grubunda tedavi sonrası FVC, FEV₁, PEF, MIP ve MEP değerlerinde tedavi öncesi değerlere kıyasla anlamlı gelişme saptandı ($p<0,01$).

Deney ve kontrol gruplarında tedavi sonrası solunum fonksiyonu ve solunum kas kuvveti değerlerinde meydana gelen değişimlerin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.6'da verildi. Deney grubunun MIP değerinde meydana gelen artış, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$). FVC, FEV₁, PEF ve MEP değerlerinde meydana gelen değişimler açısından deney ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.4 : Deney grubunun tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyonu ve solunum kas kuvveti değerlendirmelerinin karşılaştırılması.

Deney Grubu (n=16)			
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Solunum Fonksiyonu			
FVC (% prediktif)	87,13±13,66	90,47±12,72	0,002
FEV ₁ (%prediktif)	79,36±13,67	82,93±12,21	0,006
PEF (% prediktif)	78,38±17,37	90,56±18,11	<0,001
Solunum Kas Kuvveti			
MIP (cmH ₂ O)	67,74±12,42	98,86±13,20	<0,001
MEP (cmH ₂ O)	91,78±13,45	99,03±17,06	0,002

Sonuçlar x ± sd şeklinde verildi.

FVC: zorlu ekspiratuar kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuar hacim 1. saniye; PEF: tepe ekspiratuar akım hızı; MIP: maksimum inspiratuar basınç; MEP: maksimum ekspiratuar basınç.

Tablo 4.5 : Kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyonu ve solunum kas kuvveti değerlendirmelerinin karşılaştırılması.

Kontrol Grubu (n=16)			
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Solunum Fonksiyonu			
FVC (% prediktif)	88,91±13,97	92,06±14,05	0,001
FEV ₁ (%prediktif)	78,69±15,91	82,38±15,50	0,005
PEF (% prediktif)	73,84±20,94	87,71±19,20	<0,001
Solunum Kas Kuvveti			
MIP (cmH ₂ O)	71,29±15,44	84,23±14,32	<0,001
MEP (cmH ₂ O)	86,14±17,76	91,88±15,83	0,002

Sonuçlar x ± sd şeklinde verildi.

FVC: zorlu ekspiratuar kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuar hacim 1. saniye; PEF: tepe ekspiratuar akım hızı; MIP: maksimum inspiratuar basınç; MEP: maksimum ekspiratuar basınç.

Tablo 4.6 : Grupların tedavi sonrası solunum fonksiyonu ve solunum kas kuvveti değerlerinde meydana gelen değişimlerin karşılaştırılması.

	Deney Grubu (n=16)	Kontrol Grubu (n=16)	p değeri
Solunum Fonksiyonu			
Δ FVC (% prediktif)	3,88±3,46	3,13±3,18	0,833
Δ FEV ₁ (%prediktif)	3,63±4,39	3,69±4,42	0,968
Δ PEF (% prediktif)	12,63±10,07	13,50±12,55	0,829
Solunum Kas Kuvveti			
Δ MIP (cmH ₂ O)	37,63±8,21	12,94±8,25	<0,001
Δ MEP (cmH ₂ O)	7,28±7,51	5,75±6,21	0,534

Sonuçlar x ± sd şeklinde verildi.

FVC: zorlu ekspiratuar kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuar hacim 1. saniye; PEF: tepe ekspiratuar akım hızı; MIP: maksimum inspiratuar basınç; MEP: maksimum ekspiratuar basınç.

Deney grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası vücut kompozisyonu, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti değerlendirmeleri Tablo 4.7’de verildi. Deney grubunda tedavi sonrası 6DYT mesafesi, istirahat kalp hızı, 6DYT esnasındaki SpO₂ değişimi ve M. Quadriceps kuvveti değerlerinde tedavi öncesi değerlere kıyasla anlamlı gelişme saptandı (p<0,05).

Kontrol grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası vücut kompozisyonu, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti değerlendirmeleri Tablo 4.8’de verildi. Kontrol grubunda tedavi sonrası 6DYT mesafesi, istirahat kalp hızı, 6DYT esnasındaki SpO₂ değişimi ve M. Quadriceps kuvveti değerlerinde tedavi öncesi değerlere kıyasla anlamlı gelişme saptandı (p<0,05).

Deney ve kontrol gruplarında tedavi sonrası vücut kompozisyonu, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti değerlerinde meydana gelen değişimlerin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.9’da verildi. Deney ve kontrol grupları arasında tedavi sonrası vücut kompozisyonu, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti değerlerinde meydana gelen değişimler açısından fark yoktu (p>0,05).

Tablo 4.7 : Deney grubunun tedavi öncesi ve sonrası vücut kompozisyonu, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti değerlendirmelerinin karşılaştırılması.

	Deney Grubu (n=16)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Vücut Kompozisyonu			
Kas kitlesi (%)	33,18±3,20	33,73±3,06	0,063
Yağ kitlesi (%)	17,19±4,30	18,00±4,14	0,063
İstirahat metabolizması (kcal)	1255±155	1268±160	0,088
6 dakika yürüme testi			
Yürüme mesafesi (m)	561±45	603±57	<0,001
İstirahat KH (atım/dk)	92,58±87,94	89,59±7,54	0,031
İstirahat SpO ₂ (%)	97,56±1,01	97,71±0,88	0,104
KH değişimi (atım/dk)	49,03±17,16	46,13±12,86	0,347
SpO ₂ değişimi (%)	-1,86±1,31	-0,66±0,70	0,002
Periferik kas kuvveti			
M. Quadriceps (kg)	38,47±15,03	40,61±16,10	<0,001

Sonuçlar x ± sd şeklinde verildi.

KH: kalp hızı.

Tablo 4.8 : Kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası vücut kompozisyonu, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti değerlendirmelerinin karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n=16)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Vücut Kompozisyonu			
Kas kitlesi (%)	31,06±3,21	31,80±3,44	0,170
Yağ kitlesi (%)	19,72±6,35	20,80±7,27	0,120
İstirahat metabolizması (kcal)	1176±145	1187±146	0,140
6 dakika yürüme testi			
Yürüme mesafesi (m)	544±62	584±64	<0,001
İstirahat KH (atım/dk)	99,01±11,26	93,94±9,77	0,046
İstirahat SpO ₂ (%)	97,69±0,79	97,88±0,80	0,083
KH değişimi (atım/dk)	37,14±12,45	35,03±12,54	0,104
SpO ₂ değişimi (%)	-2,13±1,66	-1,13±0,71	0,010
Periferik kas kuvveti			
M. Quadriceps (kg)	36,20±14,44	40,40±15,80	0,007

Sonuçlar $x \pm sd$ şeklinde verildi.
KH: kalp hızı.

Tablo 4.9 : Grupların tedavi sonrası vücut kompozisyonu, fonksiyonel kapasite ve periferik kas kuvveti değerlerinde meydana gelen değişimlerin karşılaştırılması.

	Deney Grubu (n=16)	Kontrol Grubu (n=16)	p değeri
Vücut Kompozisyonu			
Δ Kas kitlesi (%)	0,49±1,02	0,73±1,08	0,517
Δ Yağ kitlesi (%)	0,94±1,63	1,07±1,50	0,824
Δ İstirahat metabolizması (kcal)	29,90±50,20	50,06±93,56	0,441
6 dakika yürüme testi			
Δ Yürüme mesafesi (m)	42,88±20,65	40,20±26,25	0,936
Δ İstirahat KH (atım/dk)	-2,99±5,02	-5,06±9,35	0,441
Δ İstirahat SpO ₂ (%)	0,15±0,33	0,19±0,40	0,756
Δ KH değişimi (atım/dk)	-3,00±11,90	-7,06±8,44	0,274
Δ SpO ₂ değişimi (%)	1,21±1,27	1,00±1,36	0,659
Periferik kas kuvveti			
Δ M. Quadriceps (kg)	2,13±2,23	3,53±3,87	0,235

Sonuçlar $x \pm sd$ şeklinde verildi.
KH: kalp hızı.

Deney grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası postural stabilite ve denge değerlendirmeleri Tablo 4.10’da verildi. Deney grubunda stabilite limitleri testinin ‘testi tamamlama süresi’, ‘ortalama’, ‘öne’ ve ‘sola’ skorlarında tedavi öncesi değerlere kıyasla anlamlı gelişme saptandı ($p<0,05$).

Kontrol grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası postural stabilite ve denge değerlendirmeleri Tablo 4.11’de verildi. Kontrol grubunda stabilite limitleri testinin ‘testi tamamlama süresi’, ‘ortalama’, ‘öne’ ve ‘öne/sağa’ skorlarında tedavi öncesi değerlere kıyasla anlamlı gelişme saptandı ($p<0,05$).

Deney ve kontrol gruplarında tedavi sonrası postural stabilite ve denge değerlendirmelerinde meydana gelen değişimlerin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.12’de verildi. Deney ve kontrol grupları arasında tedavi sonrası postural stabilite ve denge değerlendirmelerinde meydana gelen değişimler açısından fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.10 : Deney grubunun tedavi öncesi ve sonrası postural stabilite ve denge değerlendirmelerinin karşılaştırılması.

	Deney Grubu (n=16)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Postural Stabilite Testi (Stabilite İndeksi)			
Ortalama	2,31±0,93	2,19±1,22	0,658
Anterior/posterior	2,11±0,97	2,04±1,17	0,791
Medial/lateral	0,85±0,36	0,71±0,37	0,137
Stabilite Limitleri Testi (0-100)			
Testi tamamlama süresi (sn)	45,62±10,32	43,09±10,73	0,001
Ortalama	44,24±11,89	52,25±15,77	0,001
Öne	58,63±18,51	64,37±18,70	0,370
Geriye	51,38±15,76	55,19±16,54	0,790
Sola	53,99±16,20	59,38±18,79	0,024
Sağa	49,68±13,66	54,99±21,96	0,220
Öne/sola	49,59±10,59	54,94±15,58	0,080
Öne/sağa	49,31±13,12	52,16±14,24	0,194
Geriye/sola	48,31±13,03	50,54±17,01	0,171
Geriye/sağa	45,33±16,93	48,43±18,98	0,387
Dengenin Duysal Entegrasyonu Testi (Salınım İndeksi)			
Gözler açık, düz zemin	1,09±0,44	1,07±0,37	0,514
Gözler kapalı, düz zemin	1,42±0,45	1,42±0,48	0,972
Gözler açık, köpük zemin	1,87±0,57	1,77±0,61	0,072
Gözler kapalı, köpük zemin	2,81±0,50	2,88±0,48	0,465
Kompozit skor	1,81±0,36	1,80±0,36	0,918

Sonuçlar $x \pm sd$ şeklinde verildi.

Tablo 4.11 : Kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası postural stabilite ve denge değerlendirmelerinin karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n=16)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Postural Stabilite Testi (Stabilite İndeksi)			
Ortalama	2,39±0,80	2,21±0,83	0,086
Anterior/posterior	2,12±0,99	2,03±1,06	0,070
Medial/lateral	1,06±0,86	0,97±0,69	0,309
Stabilite Limitleri Testi (0-100)			
Testi tamamlama süresi (sn)	44,08±4,91	41,81±5,10	0,036
Ortalama	42,83±10,37	47,44±7,62	0,034
Öne	51,41±17,54	56,19±16,34	0,019
Geriye	47,38±13,12	52,38±15,98	0,114
Sola	47,32±12,76	50,13±14,19	0,240
Sağa	46,08±12,64	50,88±13,58	0,104
Öne/sola	45,10±10,64	46,13±15,98	0,741
Öne/sağa	45,09±13,81	50,92±13,97	0,046
Geriye/sola	40,26±12,81	42,13±14,90	0,530
Geriye/sağa	39,19±15,76	40,64±13,72	0,719
Dengenin Duysal Entegrasyonu Testi (Salınım İndeksi)			
Gözler açık, düz zemin	1,30±0,37	1,27±0,37	0,530
Gözler kapalı, düz zemin	1,50±0,33	1,55±0,52	0,630
Gözler açık, köpük zemin	1,95±0,53	1,93±0,50	0,825
Gözler kapalı, köpük zemin	2,97±0,57	3,13±0,55	0,217
Kompozit skor	1,97±0,34	2,02±0,34	0,464

Sonuçlar $x \pm sd$ şeklinde verildi.

Tablo 4.12 : Deney ve kontrol gruplarında tedavi sonrası postural stabilite ve denge değerlendirmelerinde meydana gelen değişimlerin karşılaştırılması.

	Deney Grubu (n=16)	Kontrol Grubu (n=16)	p değeri
Postural Stabilite Testi (Stabilite İndeksi)			
Δ Ortalama	-0,16±1,07	-0,17±0,38	0,968
Δ Anterior/posterior	-0,06±1,03	-0,09±0,19	0,924
Δ Medial/lateral	-0,17±0,38	-0,08±0,32	0,463
Stabilite Limitleri Testi (0-100)			
Δ Testi tamamlama süresi (sn)	-2,44±2,32	-1,15±4,08	0,282
Δ Ortalama	8,01±8,13	5,88±8,71	0,480
Δ Öne	5,74±10,05	4,75±7,32	0,752
Δ Geriye	3,85±14,48	5,00±11,91	0,696
Δ Sola	5,39±8,62	2,75±10,47	0,692
Δ Sağa	5,30±16,63	4,81±11,07	0,922
Δ Öne/sola	5,34±8,82	1,01±12,14	0,256
Δ Öne/sağa	2,78±8,33	5,82±10,76	0,763
Δ Geriye/sola	3,43±9,89	2,13±11,31	0,730
Δ Geriye/sağa	3,83±13,39	1,19±13,09	0,577
Dengenin Duysal Entegrasyonu Testi (Salınım İndeksi)			
Δ Gözler açık, düz zemin	-0,02±0,20	-0,02±0,17	0,549
Δ Gözler kapalı, düz zemin	0,01±0,18	0,07±0,41	0,548
Δ Gözler açık, köpük zemin	-0,05±0,14	-0,02±3,66	0,788
Δ Gözler kapalı, köpük zemin	0,06±0,27	0,15±0,47	0,527
Δ Kompozit skor	-0,01±0,11	0,04±0,25	0,413

Sonuçlar $x \pm sd$ şeklinde verildi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmadaki amacımız KF'li çocuklarda solunum kas kuvvetinin postural stabilite ve denge üzerindeki etkisini analiz etmek ve kapsamlı göğüs fizyoterapisi programına ek olarak verilen IMT'nin vücut kompozisyonu, solunum fonksiyonu, solunum kas kuvveti, fonksiyonel kapasite, postural stabilite ve denge üzerindeki etkisini araştırmaktı.

Çalışmamızda 32 olgu üzerinde, inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvetlerinin postural stabilite ve denge üzerindeki etkisi incelendiğinde MIP değeri ile herhangi bir postural stabilite ya da denge parametresi arasında ilişki bulunmadı. Ancak MEP değerinin dinamik dengeyi ölçen bir test olan stabilite limitleri testinin ortalama skorunun bağımsız belirleyicisi olduğu saptandı. MEP değeri yüksek olanların stabilite limitleri testi ortalama skoru da yüksekti ($R=0,514$; $R^2=0,264$; $p=0,003$).

Çalışmamızda solunum egzersizleri, insentif spirometre ve OPEP cihazları ile egzersizler, postural drenaj, öksürük teknikleri ve fiziksel aktivite önerilerini içeren 8 haftalık kapsamlı göğüs fizyoterapi programı ile kontrol grubunda solunum fonksiyonuna dair FVC, FEV₁ ve PEF değerlerinde, solunum kas kuvvetlerini gösteren MIP ve MEP değerlerinde, fonksiyonel kapasiteyi gösteren 6DYM'de ve periferik kas gücünü yansıtan M. Quadriceps kuvvetinde tedavi öncesine kıyasla anlamlı gelişme sağlandı ($p<0,01$). Postural stabilite ve denge parametreleri arasından ise sadece stabilite limitleri testinin 'testi tamamlama süresi', 'ortalama', 'öne' ve 'öne/sağa' skorlarında anlamlı gelişme elde edildi ($p<0,05$).

Deney grubunda ise, kapsamlı göğüs fizyoterapisi ve ek olarak verilen IMT ile kontrol grubuna benzer şekilde FVC, FEV₁, PEF, MIP, MEP, 6DYM ve M. Quadriceps kuvvetinde anlamlı gelişme elde edildi ($p<0,01$). Postural stabilite ve denge parametreleri arasından ise stabilite limitleri testinin 'testi tamamlama süresi', 'ortalama', 'öne' ve 'sola' skorlarında anlamlı gelişme sağlandı ($p<0,05$). Deney ve kontrol gruplarında meydana gelen değişimler kıyaslandığında, deney grubunda sadece MIP değerinde elde edilen artış kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti ($p<0,001$).

5.1 Vücut kompozisyonu

Kistik fibrozisli hastalardaki nutrisyonel problemler, istirahat enerji tüketimindeki artış, pulmoner mekaniklerin bozulması ve akciğerlerdeki kronik enfeksiyon ve inflamasyon döngüsünün yarattığı katabolik durum kilo kaybına ve vücut kompozisyonunda değişimlere yol açar [153-155]. Bu hastalarda BKİ'nin pulmoner fonksiyon, yaşam kalitesi ve sağ kalım ile ilişkili olmasından dolayı Amerikan Kistik Fibrozis Derneği tedavi kılavuzunda KF'li hastalarda BKİ'nin 50. persentilin üzerinde tutulması gerektiğini belirtilmektedir [155]. Çalışmamızdaki olguların ortalama BKİ'si $17,80 \text{ kg/m}^2$ idi ve 69. persentilde yer almaktaydı. Ancak yapılan çalışmalarda BKİ'nin sadece vücudun boyutunu gösterdiği ve vücut kompozisyonunun majör metabolik komponentleri arasında (kas kitlesi, yağ kitlesi, yağsız vücut kitlesi vb.) ayırım yapamadığını bildirmektedir [156]. Literatürde, BKİ ve vücut ağırlığından bağımsız olarak yağsız vücut kitlesinin ve kas kitlesinin akciğer fonksiyonu ve solunum kas kuvveti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir ve KF'li hastalarda vücut kompozisyonu analizinin önemi vurgulanmaktadır [157, 158]. Çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması 11'di ve kas kitlesi ortalaması 32,10 (%) olarak ölçüldü. Literatürde 11-13 yaş arası çocuklarda kas kitlesi ortalamasının 30,5 (%) olarak bildirildiği göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızdaki olguların ortalama kas kitlesinin normal düzeyde olduğu söylenebilir. Çalışmamızda, hastalık şiddeti açısından homojen bir örneklem oluşturabilmek adına Amerikan Kistik Fibrozis Derneği yıllık raporundaki hastalık şiddeti sınıflamasına göre $FEV_1 \geq \%70$ prediktif değerine yani hafif şiddetli akciğer hastalığına sahip olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların ortalama FEV_1/FVC 'si 77,87 (%), FEV_1 'i 79,02 (%prediktif) ve FVC 'si %88,00 (%prediktif) olarak ölçüldü yani SFT sonuçları normale yakındı. Kas kitlesi ve solunum fonksiyonu arasındaki pozitif ilişki göz önünde bulundurulduğunda, normale yakın SFT sonuçlarına sahip örneklemimizde kas kitlesi de literatür ile uyumlu şekilde normal düzeyde ölçüldü. Daha şiddetli akciğer hastalığına sahip olguları içeren örneklemelerde sağlıklı kontrollere kıyasla vücut kas kitlesinin de düşük olarak ölçülmesi beklenebilir.

Çalışmamızda iki grupta da uygulanan tedaviler sonrası vücut kas kitlesinde anlamlı bir artış meydana gelmedi. İnspiratuar kas eğitiminin diyafram kalınlığını arttırdığı literatürde birçok çalışma ile gösterilmektedir [12, 159, 160]. Ancak literatürde IMT'nin vücudun total kas kitlesi üzerine etkisini izole olarak araştıran bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Çalışmamızda iki gruba da verilen kapsamlı göğüs fizyoterapi programının içerisinde fiziksel aktiviteyi arttırmaya yönelik öneriler de yer almaktaydı. Bu kapsamda deney grubunda 9 hasta (%56), kontrol grubunda ise 8 hasta (%50) haftanın çoğu gününde toplamda 1 saati bulan düzenli yürüyüşlere başladığını bildirdi. Deney grubunda 4 hasta (%25), kontrol grubunda ise 6 hasta (%38) haftanın çoğu günü yarım saat süre ile ev içi pilates topu ve trombolinde egzersizler / aktiviteler gerçekleştirdiklerini bildirdi. Deney grubunda 4 hasta (%25), kontrol grubunda ise 5 hasta (%31) fiziksel aktivite düzeylerini arttırmaya yönelik herhangi bir girişimde bulunmadıklarını bildirdi. Toplamda, çalışmaya dahil edilen 32 olgudan 23'ünün (%72) haftanın çoğu gününde en az 30 dk süre ile orta düzey (3-6 MET) fiziksel aktivite gerçekleştirdiği söylenebilir. Literatürde 5-17 yaş arası çocuklarda sağlık açısından fayda sağlanabilmesi için haftanın her günü, toplamda en az 60 dk süren orta-yüksek şiddette fiziksel aktivite gerçekleştirilmesi, vücut kas kitlesi ve kemik mineral yoğunluğu açısından fayda sağlanabilmesi için ise haftanın en az 3 günü, kuvvetlendirme ve ağırlık aktarma egzersizlerini içeren yüksek şiddetli (>6MET) fiziksel aktivite gerçekleştirilmesi gerektiği bildirilmektedir [161, 162]. Çalışmamızda iki grupta da vücut kompozisyonunda herhangi bir değişim meydana gelmemesi, gerçekleştirilen fiziksel aktivitelerin literatürde belirtildiği şekilde vücut kompozisyonunda gelişme sağlayabilmek adına gerekli olan frekansta ve şiddette olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmadaki temel amacımız, IMT ve göğüs fizyoterapi programının etkilerini araştırmak olduğundan hastalara yapılandırılmış bir fiziksel aktivite programı uygulanmamış olup sadece fiziksel aktiviteyi arttırmaya yönelik önerilerde bulunulmuştur.

5.2 Solunum Fonksiyonu ve Solunum Kas Kuvveti

Mukosilyer klirensin bozulması, havayolu obstrüksiyonu, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve kronik havayolu inflamasyonu nedeniyle KF'li hastalarda ilerleyici bir akciğer hasarı mevcuttur [63, 64]. Çalışmamıza Amerikan Kistik Fibrozis Derneği'ne göre hafif şiddetli akciğer hastalığına sahip ($FEV_1 > \%70$) KF'li olgular dahil edilmesine rağmen olguların SFT sonuçları normal prediktif değerlerin alt sınırına yakındı. Deney grubunda 6 (%37), kontrol grubunda 4 (%25) olguda ise FEV_1 prediktif değerinin %80'inin altındaydı. Bu hastalarda primer morbidite ve mortalite nedeninin akciğerler olduğu göz önünde bulundurulduğunda SFT

sonuçlarında normal değerlerden sapma olması şaşırtıcı değildir. Ancak, literatürde KF'li hastaların solunum kas kuvveti etkilenimine dair bir fikir birliği mevcut değildir. Sağlıklı kontrollere kıyasla KF'li hastaların MIP değerinin daha düşük ölçüldüğü çalışmalarda [5, 8, 138, 163], havayolu obstrüksiyonuna bağlı gelişen hiperinflasyonun diyaframın normalden daha kısa şekilde çalışmasına sebep olarak mekanik bir dezavantaj yaratması, malnutrisyon, steroid kullanımı ve kronik inflamasyonun sebep olduğu katabolik durum gibi nedenlerle solunum kas kuvvetinde kayıplar meydana gelebileceği bildirilmektedir. KF'li hastaların MIP değeri ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanmayan çalışmalarda ise [6, 7, 164, 165] hastaların akciğerlerinde şiddetli bir tutulum olmamasından dolayı ya da artan solunum iş yüküne karşı çalışan diyaframda bir nevi dirençli eğitim etkisi meydana gelmesinden dolayı MIP değerinde kontrollere kıyasla anlamlı bir fark saptanmamış olabileceği bildirilmiştir. KF'li hastalarda MEP değeri MIP'e kıyasla daha az araştırılmış bir konudur ve sonuçlar farklılık göstermektedir. Çalışmalardan bazılarında [6, 7] MEP değerinde kontrollere kıyasla anlamlı bir fark saptanmamışken, bu hastalarda hem MIP hem de MEP değerlerinin azaldığını söyleyen çalışmalar da [8] mevcuttur. Bir çalışmada ise [138] KF'li hastalarda öksürük frekansındaki artışa bağlı olarak abdominal kaslarda hipertrofi meydana geldiğini ve bu sebeple MEP değerinin kontrollere kıyasla daha yüksek ölçüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda MIP değeri deney grubunda 68 cmH₂O, kontrol grubunda ise 71 cmH₂O olarak ölçüldü. Dört yüz elli olguyu içeren sağlıklı pediatrik popülasyonda solunum kas kuvvetini değerlendiren güncel bir normatif data çalışmasında [166], ortalama yaşı çalışmamızdaki popülasyon ile uyumlu şekilde 10,4 [6-18] yıl olan sağlıklı çocukların MIP değeri 85 cmH₂O olarak ölçülmüştür. Yapılan analizde, çalışmamızdaki deney ve kontrol gruplarının MIP değeri ortalamalarının belirtilen çalışmadaki sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı (One-sample t-test; p değerleri sırası ile <0,001 ve 0,003). Yine yukarıda belirtilen çalışmada sağlıklı kontrollerin MEP değeri 84 cmH₂O olarak ölçülmüştür. Yapılan analizde çalışmamızda deney grubunda 92 cmH₂O, kontrol grubunda ise 86 cmH₂O olarak ölçülen MEP değerlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla farklı olmadığı saptandı (One-sample t-test; p değerleri sırası ile 0,053 ve 0,570). Sonuç olarak, çalışmamızdaki KF'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla inspiratuar kas kuvvetinin daha düşük olduğunu ancak ekspiratuar kas kuvvetinde anlamlı bir fark mevcut olmadığını saptadık. Çalışmamızın amaçları arasında KF'li

hastalarda solunum kas kuvvetini etkileyen faktörlerin araştırılması yer almamaktaydı ve bu nedenle MIP değerindeki bu etkilenimin mekanizmalarına dair analizler yapılmadı. Ancak KF'li hastalarda inspiratuar kas kuvvetinin etkilenimine dair fikir ayrılıkları göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızdaki bu bulguların literatüre katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kapsamlı göğüs fizyoterapi programı ile kontrol grubunun %FVC değerinde %3,15; %FEV₁ değerinde %3,69; %PEF değerinde %13; MIP değerinde 13 cmH₂O; MEP değerinde ise 6 cmH₂O 'luk anlamlı artışlar elde edildi. Deney grubunda ise kapsamlı göğüs fizyoterapisine ve ek olarak verilen IMT ile deney grubunun %FVC değerinde %3,34; %FEV₁ değerinde %3,57; %PEF değerinde %12; MIP değerinde 31 cmH₂O; MEP değerinde ise 8 cmH₂O 'luk anlamlı artış meydana geldi. İki grupta meydana gelen değişimler kıyaslandığında kapsamlı göğüs fizyoterapisine ek olarak verilen IMT, deney grubunda sadece MIP değerini kontrol grubuna kıyasla daha fazla arttırdı. Diğer parametrelerde tedavi etkileri açısından anlamlı fark meydana gelmedi.

Literatürde KF'li hastalarda sekresyonları havayolundan uzaklaştırmak ve hava yolu temizliğini sağlamak adına rutin medikal tedaviye ek olarak 'göğüs fizyoterapisinin' ya da diğer adıyla 'hava yolu temizleme tekniklerinin'nin tedavi planında mutlaka yer alması gerektiği vurgulanmaktadır [9, 113]. Göğüs fizyoterapisi önceden sadece postural drenaj ve ilgili yardımcı teknikleri tanımlamak için kullanılıyorken günümüzde hastaların aktif olarak uygulayabilecekleri birçok tekniğin yaygınlaşması ile göğüs fizyoterapisi kavramının içeriği de çok genişlemiştir. Bu nedenle literatür incelendiğinde çalışmalarda kullanılan teknikler ve metodolojiler çok büyük çeşitlilik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda genellikle tekniklerin etkinlikleri birbirleri ile kıyaslanmıştır [10, 11, 118, 124]. Ayrıca, birçok çalışmada sadece teknik uygulandıktan sonra meydana gelen akut etkiler değerlendirilmiştir. Çalışmamızda KF'li hastalara 8 hafta süre ile solunum egzersizleri, insentif spirometre ve OPEP cihazları ile egzersizler, postural drenaj, öksürük teknikleri ve fiziksel aktivite önerilerini içeren kapsamlı bir program uygulanmıştır. Bu nedenle elde edilen kazanımların programdaki spesifik bir tekniğe atfedilmesinden ziyade, programı bir bütün olarak düşünerek sağladığı kazanımların değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

Çeşitli göğüs fizyoterapi tekniklerini sadece spontane öksürmeleri istenen kontrol grubu ile kıyaslamış sekiz çalışmayı içeren güncel bir derlemede [10]; tekniklerin bir ya da birkaç seans sonundaki akut etkileri incelenmiştir. Uygulanan tekniklerin SFT parametreleri üzerindeki etkisini araştıran 4 çalışma arasından sadece bir çalışmada [167] aynı gün içindeki 5. tedavi seansının sonunda PEP terapi ile FVC değerinde %7, FEV₁ değerinde %3; otojenik drenaj ile FVC değerinde %5, FEV₁ değerinde ise %2'lik bir değişim meydana geldiği bildirilmiştir (p<0,05). PEP ve otojenik drenajın birlikte uygulanmasının ise SFT parametreleri üzerinde ek bir etki yaratmadığı belirtilmiştir. Yazarlar, SFT parametrelerindeki değişimin balgamın havayolundan uzaklaştırılması sonucu meydana geldiğini ve PEP terapi ile atılan balgam miktarının diğer tekniklere kıyasla daha fazla olmasından dolayı da PEP terapinin FVC değerinde daha yüksek bir artış sağladığını bildirmişlerdir. Fizyoterapi rehabilitasyon tekniklerinin etkinliğini hiç fizyoterapi almayan bir kontrol grubu ile uzun süreli bir çalışmada kıyaslamak ve bu tekniklerin etkilerini izole bir şekilde ortaya koymak mümkün olamamaktadır. Çünkü tedavi kılavuzlarında KF'li hastaların rutin tedavisinin içinde göğüs fizyoterapisinin yer alması gerektiği bildirilmektedir ve hastaların uzun süre göğüs fizyoterapisi almadığı bir kontrol grubu oluşturmak etik olmayacaktır. Bu nedenle literatürdeki çalışmaların çoğu göğüs fizyoterapisi tekniklerinin etkilerini birbirleri ile kıyaslamaktadır.

Otuz beş çalışmayı içeren ve OPEP cihazlarını birbirleri ya da diğer göğüs fizyoterapi teknikleri ile kıyaslayan güncel bir derlemede [124], 15 çalışmada SFT parametreleri üzerindeki değişimler incelenmiş ve hiçbir OPEP cihazı ile kısa ya da uzun dönemde FEV₁ ya da FVC değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim elde edilememiştir. Ancak yazarlar, OPEP cihazlarının çıkarılan balgam miktarını anlamlı şekilde arttırmasından dolayı, havayolu temizliğini geliştirmek adına tedavi programlarında yer almaları gerektiğini bildirmişlerdir.

On dokuz çalışmayı içeren ve aktif solunum teknikleri döngüsü ve torakal ekspansiyon egzersizlerini diğer göğüs fizyoterapi teknikleri ile kıyaslayan güncel bir derlemede [118], 4 çalışmada SFT parametreleri üzerindeki değişimler incelenmiş ve FEV₁ ya da FVC değerlerinde grup içi ya da gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim elde edilemediği bildirilmiştir. Ancak diğer derlemeler ile benzer şekilde, çıkarılan balgam miktarını anlamlı şekilde arttırmasından dolayı göğüs fizyoterapi

tekniklerinin KF'li hastaların tedavi programlarında yer almaları gerektiği belirtilmiştir.

Güncel derlemelerin sonuçlarına bakıldığında göğüs fizyoterapi tekniklerinin özellikle kısa dönemde mukus hareketini arttırarak havayolu temizliğini geliştirdiği konusunda fikir birliği mevcuttur. Ancak çalışmaların büyük çoğunluğunda SFT parametrelerinde kısa ya da uzun dönemde anlamlı kazanımlar elde edilememiştir. Bazı çalışmalarda ise FVC ve FEV₁ değerlerinde %1,6 ila %3,8 arasında değişen artışlar saptanmasına rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur [118, 124]. Az sayıdaki uzun dönem çalışmada ise (1-3 yıl) hastalığın doğası gereği SFT parametrelerinde meydana gelen düşüşün göğüs fizyoterapisi ile elde edilebilecek potansiyel kazanımları maskeleyebileceği bildirilmiştir.

İnspiratuar kas eğitimin çeşitli kardiyopulmoner hastalıklarda solunum kas kuvvetini, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini geliştirdiği ve semptomlarda rahatlama sağladığı bildirilmektedir [12, 168, 169]. Ancak IMT'nin KF'li hastalıklardaki sonuçları tartışmalıdır. Yapılan güncel bir derlemede [13] 9 çalışma ile KF'li hastalarda IMT'nin etkisi araştırılmış olup hiç bir çalışmada SFT parametreleri üzerinde anlamlı artış elde edilememiştir.

Çalışmamızda kapsamlı göğüs fizyoterapisine ek olarak verilen IMT ile SFT parametrelerinde ilave bir artış elde edilmedi. Bu durum FVC, FEV₁ ve PEF değerlerinde meydana gelen anlamlı değişimlerin kapsamlı göğüs fizyoterapisinden kaynaklandığını düşündürmektedir. SFT parametrelerindeki değişimin olası mekanizması literatürde de belirtildiği üzere sekresyonların havayolundan uzaklaştırılmasına bağlı meydana gelen mekanik etki olabilir. Çalışmamıza dahil edilen olguların daha önceden hiç göğüs fizyoterapisi almamış olmaları da SFT parametrelerindeki bu artış üzerinde rol oynamış olabilir. Çalışmamızda deney ve kontrol gruplarının MIP ve MEP değerlerinde de anlamlı gelişmeler elde edilmiştir. IMT uygulanan deney grubunda kontrole kıyasla MIP değeri anlamlı şekilde daha fazla artmıştır. Bu durum şaşırtıcı değildir çünkü inspiratuar kaslar morfolojik ve fonksiyonel açıdan iskelet kasları ile aynı özelliklere sahiptir ve uygun fizyolojik yüklenme sonucu aynı yanıtlar meydana gelecektir [170]. Bu nedenle direkt olarak inspiratuar kasları hedef alan bir yüklenme ile inspiratuar kas gücünü yansıtan MIP değerinde daha fazla artış sağlanmış olması beklenen bir durumdur. Kontrol grubunda IMT uygulanmadan MIP değerinde artış sağlanabilmesi ise aynı göreve

tekrarlı şekilde maruz bırakılan kaslarda meydana gelen ‘neural conditioning – nöral düzenlemeler’ kaynaklı olabilir. Bu etki sonucu harekete katılan motor ünite sayısının artması ile ilgili kasta daha yüksek bir performans elde edilebilir [160, 171]. Çalışmamızdaki tüm hastaların göğüs fizyoterapisi kapsamındaki egzersizler sırasında maksimum inspirasyon ve ekspirasyon manevralarını düzenli olarak tekrarlamış olmaları, benzer bir etki ile MIP ve MEP değerinde artış elde edilebilmesine olanak sağlamış olabilir. Ayrıca insentif spirometre kullanımının da MIP değerindeki bu artış üzerinde rolü olabilir. İnsentif spirometreler görsel geri bildirim ile hastaları daha büyük akciğer volümlerinde solunum gerçekleştirmeye teşvik eder. Total akciğer kapasitesi düzeyine kadar bir inspirasyon gerçekleştirilebilmesi için intraalveoler basıncın normalden daha çok arttırılması ve bunu sağlayabilmek için de inspiratuar kasların daha büyük bir kontraktıl kuvvet yaratması gerekmektedir. Yani bu cihazların kullanımı sırasında yoğun bir kas aktivitesi meydana gelmekte ve bir nevi dirençli eğitim etkisi sağlanarak inspiratuar kas kuvvetinde artış elde edilebilmektedir [171].

5.3 Fonksiyonel Kapasite

Kistik fibrozisli hastalarda solunum fonksiyonlarındaki bozulma, yağsız vücut kitlesi kaybı, beslenme problemleri ve fiziksel inaktivite sebebiyle egzersiz kapasitesinde azalma meydana gelir. Yetişkin KF’li hastaların neredeyse tümünde egzersiz kapasitesi beklenen değerlerin altındadır [85]. Çalışmamızda 6DYM ortalamaları deney grubunda 561 m, kontrol grubunda 544 m olarak ölçüldü. Literatürde 7-16 yaş arası sağlıklı çocuk ve adolesanlarda ortalama 6DYM’nin 664 m olarak bildirildiği göz önünde bulundurulduğunda [172], çalışmamızda deney ve kontrol gruplarındaki hastaların fonksiyonel kapasitelerinin sağlıklı kontrolle kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu görülmektedir (One sample t-test; $p < 0,001$). Benzer şekilde ülkemizden güncel bir çalışmada da KF’li hastaların 6DYM’sinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu gösterilmektedir [6].

Çalışmamızda kapsamlı göğüs fizyoterapisi ile 6DYM’de kontrol grubunda 40 m artış elde edildi. Göğüs fizyoterapisine ek olarak verilen IMT ile deney grubunun 6DYM’sinde ise 42 m artış sağlandı. Deney ve kontrol gruplarındaki 6DYM artışları arasında anlamlı fark saptanmaması ($p > 0,05$), 6DYM’de meydana gelen kazanımların kapsamlı göğüs fizyoterapisinden kaynaklandığını ve IMT’nin bu

kazanımlar üzerinde ilave bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Literatürde KF'li hastalarda IMT'nin egzersiz kapasitesi üzerindeki etkisini araştıran iki çalışmaya rastlanmıştır. İlk çalışmada 10 hafta boyunca MIP'in %60'i şiddette verilen IMT ile semptom limitli egzersiz test süresinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir [173]. Yazarlar, egzersiz kapasitesindeki artışın IMT ile ventilasyonun geliştirilmesi sonucu meydana geldiğini bildirmişlerdir. Diğer çalışmada ise 8 hafta süre ile kontrol grubunda MIP'in %10'u şiddetle uygulanan IMT ile VO₂peak değerinde artış sağlanamazken, MIP'in %60'i şiddette IMT ve haftanın 3 günü de yapılandırılmış aerobik ve kuvvetlendirme egzersizi programı uygulanan deney grubunda VO₂peak değeri anlamlı şekilde artmıştır [174]. Ancak deney grubunda IMT'nin yanı sıra yapılandırılmış bir aerobik egzersiz programı da uygulanmış olmasından dolayı, bu sonuçlara bakılarak IMT'in tek başına egzersiz kapasitesini geliştirebileceği çıkarımı yapılamayacaktır. Literatürde aerobik egzersiz eğitiminin aerobik kapasiteyi geliştirebileceği zaten gösterilmektedir [11]. Ayrıca, aerobik egzersiz eğitiminin sekresyonların mobilizasyonunu ve havayolu temizliğini sağlayarak akciğer ventilasyonunu geliştirilebileceği bildirilmiştir. Akciğer ventilasyonunda gelişme sağlanması, egzersiz kapasitesindeki artışta önemli rol oynamaktadır [11]. Çalışmamızda kapsamlı göğüs fizyoterapisi programı ile 2 grupta da SFT parametrelerinde anlamlı gelişmeler sağlanmıştır. Ayrıca, tedavi sonrasında hastaların 6DYT sırasındaki desatürasyon miktarlarında anlamlı azalma meydana gelmiştir. Ek olarak, tedavi öncesinde 6DYT esnasında deney grubunda 3 olgu, kontrol grubunda ise 4 olgu dinlenmek zorunda kalırken (ortalama dinlenme süreleri sırasıyla 24 sn ve 32 sn), tedavi sonrası 6DYT esnasında hiç bir olgu dinlenme ihtiyacı duymamıştır. Tüm bunlar hastalarda akciğer ventilasyonunun geliştirildiğini destekleyen bulgulardır ve literatürde de belirtildiği üzere akciğer ventilasyonunun geliştirilmesi ile hastaların egzersiz kapasitesinde artış sağlandığını düşünmekteyiz. Ayrıca, hastalarımıza yapılandırılmış bir fiziksel aktivite programı uygulanmamış olmasına rağmen kapsamlı göğüs fizyoterapisi dahilinde fiziksel aktiviteyi arttırmaya yönelik önerilerde bulunulmuştur ve çalışmaya dahil edilen 32 olgudan 23'ü (%72) tedavileri boyunca haftanın çoğu gününde en az 30 dk süre ile orta düzey (3-6 MET) fiziksel aktivite gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir. Literatürde, KF'li hastalarda yapılandırılmış bir fiziksel egzersiz programı uygulanmasa dahi fiziksel olarak daha aktif olunarak sağlık açısından faydalar sağlanabileceği belirtilmektedir [175]. Bu nedenle, çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunun fiziksel aktivite düzeylerini

arttırmış olmaları da egzersiz kapasitesinde elde edilen kazanımlar üzerinde rol oynamış olabilir. Ayrıca iki grupta da tedavi sonrasında istirahat kalp hızları anlamlı şekilde azalmış olup periferik kas kuvvetinde anlamlı artış elde edilmiştir. Literatürde, fiziksel olarak daha aktif olan çocukların istirahat kalp hızlarının daha düşük olduğu [176] ve düzenli fiziksel aktivite katılımı ile kas kuvveti ve kitlesinde artışlar sağlanabileceği [162, 175] göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda istirahat kalp hızı ve periferik kas kuvvetindeki kazanımların hastaların fiziksel aktivite düzeyindeki artış sonucu meydana geldiği düşünülebilir.

5.4 Postural Stabilite ve Denge

Postural stabilite, aktiviteler sırasında postürün devamlılığını sağlayabilme yani dengeyi koruyabilme yeteneğidir. Ayakta durma ya da oturma sırasında postural stabiliteyi koruyabilme ‘statik denge’, hareket esnasında postural stabiliteyi koruyabilme ise ‘dinamik denge’ olarak tanımlanır. Kognitif, duysal ya da motor sistemlerde meydana gelen her hangi bir problem postural stabiliteyi de etkiler [177].

Literatürde son dönemde KOAH’lı hastalarda akciğer dışı bir semptom olarak postural stabilite ve dengenin etkilenimi üzerine yapılan çalışmaların sayısı oldukça artmıştır. Ancak KF’li hastalarda bu konu ile ilgili literatür oldukça sınırlıdır. KOAH’lı hastalarda yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere kıyasla postural stabilite ve dengenin etkilendiği bildirilmektedir ancak bu durumun altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılabilmiş değildir [16]. Hamilton ve ark. [178] KOAH’lı hastalarda periferik kas güçsüzlüğü nedeni ile aşıl ve patellar tendon refleksi sürelerinin kontrollere kıyasla daha uzun olduğunu ve bu durumun postural kontrolü sağlayabilmek için yapılan düzeltme reaksiyonların süresini etkileyerek denge problemlerine yol açabileceğini bildirmiştir. Ayakta durma esnasında antero-posterior yönlü denge ayak bileği tarafından kontrol edilirken medio-lateral yönlü denge kalça ve gövde tarafından kontrol edilir. Ayak bileği eklemının plantar ve dorsi fleksiyon için simetrik olan eksenini mediolateral yöndeki hareketi kontrol etmeyi zorlaştırır ve bu nedenle medio-lateral kontrol için kalça ve gövde kasları daha büyük önem arz eder [179]. Smith ve ark. KOAH’lı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla mediolateral yönlü salınımların daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bunun sebebi olarak kronik akciğer hastalıklarında solunum yükünün artmasından dolayı diyafram, yüzeyel abdominal kaslar, latissimus dorsi ve

trapez kaslarının tonik aktivitesinin daha yüksek olması ve bu nedenle gövdenin daha rijit bir hal olarak postural stabiliteye katılımını kısıtlaması olabileceğini belirtmişlerdir [21]. Aynı yazarların bir diğer çalışmasında KOAH'lı hastalarda postural görevler sırasında gövde kaslarının elektriksel aktivitesi incelenmiştir [15]. Sağlıklı kişilerde dengeyi bozan koşullarda postural stabilitenin sağlanabilmesi için abdominal kas aktivitesinin artırıldığı gösterilmektedir [180]. Smith ve ark. da benzer şekilde KOAH'lı hastalarda postural görevler sırasında yüzeysel abdominal kas aktivitesinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak bu hastaların istirahatteki abdominal kas aktivitesinin normale kıyasla zaten yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda, dengeyi koruyabilmek adına abdominal kas aktivitesinin daha fazla artırılıyor oluşunun gövdeyi daha da rijit bir hale getirerek gövdenin postural stabiliteye katılımını ciddi şekilde kısıtladığını bildirmişlerdir [15]. Janssens ve ark. [19], inspiratuar kas zayıflığı sebebi ile diyaframın postural stabiliteye katılımının kısıtlanmasından dolayı KOAH'lı hastalarda postural stabilitenin etkilenebileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, hiperinflasyonun inspiratuar kas zayıflığına neden olarak postural stabiliteyi dolaylı şekilde etkileyebilmesinin haricinde, hiperinflasyon varlığında sternumun anteriora doğru kaymasının torakolumbal spinal mobilitiyi kısıtlandığını ve bunun sonucu olarak da gövdenin postural stabiliteye katılımının etkilenebileceğini belirtmişlerdir.

KOAH'lı hastalardaki çalışmalar incelendiğinde bu hastalardaki postural stabilite ve denge problemlerinin olası mekanizmalarına (1) periferik kas güçsüzlüğünün denge reaksiyon zamanlarını etkiliyor olması, (2) inspiratuar kas güçsüzlüğü sebebiyle diyaframın postural stabiliteye katılımını kısıtlanması, (3) hiperinflasyon sebebiyle torakolumbal spinal mobilitenin azalarak postural stabiliteye katılımının etkilenmesi, (4) istirahat solunum yükünün artmasına bağlı diyafram ve yüzeysel gövde kaslarının tonik aktivitesinin yüksek oluşu ve bu durumun gövdeyi daha rijit bir hale getirerek gövdenin postural stabilite ve dengeye katılımını limitlemesi dahil edilebilir.

Literatür incelendiğinde KF'li hastalarda postural stabilite ve dengeyi araştıran sadece üç çalışmaya rastlandı. Kenis-Coskun ve ark. çalışmasında [24] KF'li çocukların postürleri ve postural stabilite yetenekleri değerlendirilmiş ve sağlıklı kontroller ile kıyaslanmıştır. Postural değerlendirme açısından KF'li çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla skolyoz, kifoz ve pes planus görülme sıklığı daha yüksek olarak bulunmuştur. Postural stabiliteyi değerlendirmek için tandem yürüme testi ve

NeuroCom Balance Master® cihazı ile ‘dengenin duysal entegrasyonu’ ve ‘stabilite limitleri’ testleri uygulanmıştır. Sağlıklı kontrollerle kıyasla KF’li hastaların dinamik dengeyi değerlendiren testlerden olan tandem yürüme test süresinin ve stabilite limitleri testinde ‘öne’, ‘arkaya’ ve ‘öne-sağa’ skorlarının anlamlı şekilde daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Dengenin duysal entegrasyonu test sonuçları ve stabilite limitleri testinin diğer yönlerdeki sonuçları arasında kontrollere kıyasla anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yazarlar, KF’li çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında dinamik dengeyi değerlendiren testlerin bazı parametrelerinde farklar olduğunu ancak bu hastalardaki postural stabilite etkileniminin çalışmanın başında kurulan hipotezdeki kadar büyük olmadığını belirtmişlerdir. Postural stabilitedeki bu hafif etkilenimin KF’li hastalarda kifoz, skolyoz ve pes planus gibi postür problemlerinin görülme sıklığının daha yüksek bulunmuş olmasından kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır. Bir diğer çalışmada [23] KF’li yetişkinlerde postür ve denge kontrolü arasındaki ilişki araştırılmıştır. Postürün değerlendirilmesi için fotogrametri yöntemi kullanılarak vücudun anterior, posterior ve lateral planlardan fotoğrafları çekilmiş ve bilgisayar tabanlı bir programda analiz edilmiştir. Dengenin değerlendirilmesi için ise ‘force plate (AccuSway Plus®)’ kullanılarak 30 sn boyunca gözler açık ve gözler kapalı sabit durması istenen olguda anterior-posterior ve mediolateral salınım miktarı ve salınım hızı ölçülmüştür. KF’li yetişkinlerde anterior planda vücudun vertikal dizilimi (baş, gövde ve alt ekstremitte dizilimi) ile mediolateral salınım miktarı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yazarlar, KOAH’lı hastalarda öne sürülmüş mekanizmaya [19] benzer şekilde hiperinflasyon sonucu baş ve gövde arasındaki ilişkinin etkilenebileceğini ve hiperinflasyonun da mediolateral kontrolü kısıtlayabileceğini belirterek, vücudun anterior dizilimi ve mediolateral kontrol arasında saptanan ilişkiyi açıklamaya çalışmışlardır. Son çalışmada ise [22], KF’li yetişkinlerde vücut kompozisyonu, solunum fonksiyonu ve denge arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Dengenin değerlendirilmesi için ‘force plate (AccuSway Plus®)’ kullanılarak 30 sn boyunca gözler açık ve gözler kapalı sabit durması istenen olguda anterior-posterior ve mediolateral salınım miktarı ve salınım hızı ölçülmüştür. Çalışmada MIP değeri ile antero-posterior yönlü salınım miktarı arasında ilişki saptanmıştır. Yazarlar, hastaların çoğunda hiperinflasyona dair bulgular saptandığını ve bir önceki çalışmada ve KOAH’lılarda bildirilen mekanizma ile benzer şekilde, hiperinflasyonun hem inspriatuar kas zayıflığına hem de postural stabilite problemlerine sebep olabileceği gerekçesi ile MIP ve antero-posterior yöndeki

salınım miktarı arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışmışlardır. Ancak yazarlar neden MIP ile mediolateral yöndeki salınım arasında ilişki saptanmadığını açıklayamamışlardır.

KF'li hastalardaki postural stabilite ve dengeye dair çalışmaların sonuçları incelendiğinde üç çalışmadan ikisinde postür ve denge arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir. Bu durum şaşırtıcı değildir çünkü hastalık durumlarından bağımsız olarak da postür ve denge arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Optimal postural stabilite için ayak bileği, dizler, kalçalar, gövde ve omurga düzeyinde propriyoseptif kontrol gerekir ve bu durum multisegmental kontrol olarak adlandırılır. Postür bozuklukları ya da ağrı ve yorgunluk gibi nedenlerle propriyoseptif sinyallerde kayıp meydana gelmesi durumunda postural stabilite ve denge de etkilenecektir [181]. Hiperinflasyon ve inspiratuar kas zayıflığının postural stabilite ile olan ilişkisini açıklamak içinse KOAH'lı hastalarda bildirilen mekanizmaların KF'li hastalar için de geçerli olacağı düşünülebilir.

Çalışmamızda 32 olgu üzerinde, inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvetlerinin postural stabilite ve denge üzerindeki etkisi incelendiğinde inspiratuar kas kuvveti ile herhangi bir postural stabilite ve denge parametresi arasında ilişki saptanmadı. Ancak ekspiratuar kas kuvvetinin dinamik dengeyi ölçen bir test olan stabilite limitleri testinin ortalama skorunun bağımsız belirleyicisi olduğu saptandı ($R^2=0.26$; $p=0.003$). Ekspiratuar kas kuvveti yüksek olanların, dinamik denge skorları da yüksekti. Çalışmamızda, sağlıklı kontrollerdeki referans değerler ile kıyaslandığında KF çocukların inspiratuar kas kuvvetinin daha düşük olduğunu belirledik ancak çalışmamıza Amerikan Kistik Fibrozis Derneği'ne göre hafif şiddetli akciğer hastalığına sahip olan olgular dahil edildiği için hastaların SFT parametreleri normale yakındı. Hastaların yaş ortalamasının 11 yıl olduğu da göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızdaki hastalarda şiddetli bir hiperinflasyon mevcut olmadığı düşünülebilir. Literatürde, KOAH'lı ve KF'li hastalarda inspiratuar kas zayıflığı ve postural stabilite arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalarda hastaların büyük çoğunluğunda hiperinflasyon mevcut olduğu belirtilmiştir [19, 22]. Hiperinflasyon, inspiratuar kas zayıflığına sebep olmanın yanı sıra torakolumbal omurganın mobilitesini sınırlayarak gövdenin postural stabilite ve denge reaksiyonlarına katılımının kısıtlanmasına yol açar. Çalışmamızdaki hastalarda MIP değeri ile postural stabilite parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış

olması hastalarda şiddetli bir hiperinflasyon bulunmamasından ve akciğer fonksiyonlarının normale yakın olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, hiperinflasyon ve solunum kas zayıflığının postural stabilite ile ilişkisini açıklayan mekanizmalar yetişkin KOAH'lı ya da yetişkin KF'li hastaları içeren çalışmalardan elde edilmiştir. Katkıda bulunan sistemlerin kompleks yapısından dolayı postural stabilite yeteneğinin tam anlamıyla gelişmesinin adölesan dönemin sonlarına kadar devam ettiği [99] göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının 11 yıl oluşu, yetişkin hastalar için bildirilen mekanizmalar ile uyumlu sonuçlar elde edilmemiş olması üzerinde rol oynamış olabilir.

Abdominal kaslar, lumbopelvik bölgenin stabilizasyonunu sağlayan en önemli yapılardandır. Gövde ya da ekstremiteler hareketleri gerçekleştirilirken oluşacak pertürbasyonlara karşı omurgayı hazır hale getirmek adına hareket ile birlikte tüm abdominal kaslar aktif hale gelir [182]. Ayrıca solunum yükünün arttığı durumlarda, dengenin korunabilmesi için daha yüksek bir abdominal kas aktivitesi gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Hiperkapnik solunum yapımları istenerek solunum yükü artırılan sağlıklı bireylerde dinamik dengeyi sağlayabilmek adına normal solunum yapmaya kıyasla daha fazla abdominal kas aktivitesi gerçekleştirildiği görülmüştür [180]. Sağlıklılar ile benzer şekilde KOAH'lı hastaların da postural görevler sırasında dinamik dengeyi koruyabilmek adına abdominal kas aktivitelerini büyük oranda arttırdıkları bildirilmektedir [15]. Tüm bunlar abdominal kaslar ve dinamik denge arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Çalışmamızda KF'li hastalarda MEP değerinin dinamik dengeyi ölçen bir test olan stabilite limitleri testinin ortalama skorunun bağımsız belirleyicisi olduğu saptandı. Maksimum ekspiratuar basınç ölçümü, abdominal ve internal interkostal kasların ve akciğer-göğüs duvarı elastik recoil basıncının kombine etkisini yansıtır. Ancak en büyük katkıyı abdominal kaslar sağladığı için MEP değerinin abdominal kas kuvvetini yansıttığı düşünülebilir [149, 183]. Abdominal kas kuvveti ve dinamik denge arasında yukarıda bahsedildiği üzere yakın bir ilişki bulunuyor oluşu çalışmamızda MEP değerinin stabilite limitleri testi ortalama skorunun bağımsız belirleyicisi olarak saptanmış olmasını açıklayabilir. Tedavi sonrasında deney ve kontrol gruplarının MEP değerinde anlamlı artış meydana gelmesi de tedavi sonrası dinamik dengeyi değerlendiren stabilite limitleri testinin çeşitli skorlarında elde ettiğimiz gelişmeleri açıklayabilir.

Literatürde göğüs fizyoterapi tekniklerinin etkinliklerini araştıran çalışmalar sıklıkla seans sonlarında atılan balgam miktarını ya da 'lung clearance index' gibi havayolu temizliğinin miktarını yorumlayabilmeyi sağlayan değerlendirme yöntemlerini kullanmışlardır. Göğüs fizyoterapisinin KF'li hastaların tedavi kılavuzlarına dahil edilmiş olmasının sebebi SFT sonuçlarını geliştiriyor olması değil, atılan balgam miktarını arttırıyor olmasıdır. Çalışmamızda gruplara uygulanan tedavilerin atılan balgam miktarı üzerine etkisinin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın limitasyonlarındanadır. Ayrıca, çalışmamızın primer hedefleri arasında yer almasa da, KF'li hastaların postural stabilite ve denge problemlerine sahip olup olmadığının anlaşılabilmesi için KF'li olguların sağlıklı kontroller ile kıyaslanmaları gerekmektedir. Çalışmamızda sağlıklı bir kontrol grubu mevcut olmamasından dolayı sadece KF'li çocuklarda postural stabilite ve denge ile ilişkili olan faktörler analiz edilebilmiştir, hastaların postural stabilite ve dengelerinin sağlıklılarla kıyasla ne durumda olduğu değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kistik fibrozisli çocuklarda abdominal kas kuvvetini yansıtan ‘MEP’ değerinin ‘dinamik denge’yi değerlendiren bir test olan ‘Stabilite Limitleri’ testi ortalama skorunun bağımsız belirleyicisi olduğu saptandı. Tedavi ile MEP değerinde meydana gelen gelişme, hastaların dinamik denge skorlarına da yansdı.

Torakal ekspansiyon egzersizleri, insentif spirometre ve OPEP cihazları ile egzersizler, postural drenaj, öksürüğü geliştirme teknikleri ve fiziksel aktivite önerilerini içeren 8 haftalık kapsamlı bir göğüs fizyoterapi programı ile KF’li çocukların SFT parametreleri, respiratuar kas kuvveti ve fonksiyonel kapasitelerinde anlamlı gelişmeler elde edildi.

Kapsamlı göğüs fizyoterapisine ek olarak verilen IMT ile sadece MIP değerinde ilave bir artış elde edildi. SFT, MEP değeri, fonksiyonel kapasite ve dinamik denge skorlarında elde edilen gelişmeler açısından IMT + göğüs fizyoterapisinin tek başına uygulanan göğüs fizyoterapisine kıyasla herhangi bir üstünlüğü saptanmadı.

Kistik fibrozis tedavi kılavuzları, atılan sekresyon miktarını arttırmasından dolayı göğüs fizyoterapi tekniklerinin KF’li hastaların rutin tedavisine dahil edilmesi gerektiğini belirtmektedir. Çalışmamızda kapsamlı bir göğüs fizyoterapi programı ile SFT, solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasitede de anlamlı gelişmeler elde edilebileceği gösterilmiştir. Literatürde bu hastalarda IMT’nin faydalarına dair fikir birliği yoktur. Çalışmamızın sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda IMT’nin belirgin solunum kas güçsüzlüğü olan KF’li hastalara selektif şekilde uygulanmasının düşünülebileceği ancak tüm KF’li hastalarda rutin olarak uygulanmasını destekleyen yeterli kanıtın mevcut olmadığı sonucuna vardık.

Kronik akciğer hastalıklarında hiperinflasyon, periferik ve respiratuar kas güçsüzlüğü gibi nedenlerle postural stabilite ve dengenin etkilenebileceği gösterilmektedir ancak KF’li hastalarda bu konuda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Literatürde, KF’li hastaları postural stabilite ve denge açısından sağlıklı kontroller ile kıyaslayan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Elborn, J. S. (2016). Cystic fibrosis. *Lancet*, 388(10059), 2519-2531.
- [2] Rosenfeld, M., Ramsey, B. W. ve Gibson, R. L. (2003). Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Current opinion in pulmonary medicine*, 9(6), 492-497.
- [3] Khan, T. Z., Wagener, J. S., Bost, T., Martinez, J., Accurso, F. J. ve Riches, D. W. (1995). Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 151(4), 1075-1082.
- [4] O'Sullivan, B. P. ve Freedman, S. D. (2009). Cystic fibrosis. *Lancet*, 373(9678), 1891-1904.
- [5] Dunnink, M. A., Doeleman, W. R., Trappenburg, J. C. ve de Vries, W. R. (2009). Respiratory muscle strength in stable adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 8(1), 31-36.
- [6] Arikan, H., Yatar, I., Calik-Kutukcu, E., Aribas, Z., Saglam, M., Vardar-Yagli, N., ve ark. (2015). A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Research in developmental disabilities*, 45-46, 147-156.
- [7] Troosters, T., Langer, D., Vrijzen, B., Segers, J., Wouters, K., Janssens, W., ve ark. (2009). Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *The European respiratory journal*, 33(1), 99-106.
- [8] Dassios, T., Katelari, A., Doudounakis, S., Mantagos, S. ve Dimitriou, G. (2013). Respiratory muscle function in patients with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 48(9), 865-873.
- [9] Flume, P. A., Robinson, K. A., O'Sullivan, B. P., Finder, J. D., Vender, R. L., Willey-Courand, D. B., ve ark. (2009). Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respiratory care*, 54(4), 522-537.
- [10] Warnock, L. ve Gates, A. (2015). Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (12), CD001401.
- [11] Radtke, T., Nevitt, S. J., Hebestreit, H. ve Kriemler, S. (2017). Physical exercise training for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (11).

- [12] Gosselink, R., De Vos, J., van den Heuvel, S. P., Segers, J., Decramer, M. ve Kwakkel, G. (2011). Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *The European respiratory journal*, 37(2), 416-425.
- [13] Houston, B. W., Mills, N. ve Solis-Moya, A. (2013). Inspiratory muscle training for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (11), CD006112.
- [14] Voica, A. S., Oancea, C., Tudorache, E., Crisan, A. F., Fira-Mladinescu, O., Tudorache, V., ve ark. (2016). Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and balance impairment. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 11, 919-925.
- [15] Smith, M. D., Chang, A. T. ve Hodges, P. W. (2016). Balance recovery is compromised and trunk muscle activity is increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Gait and posture*, 43, 101-107.
- [16] Porto, E. F., Castro, A. A. M., Schmidt, V. G. S., Rabelo, H. M., Kumpel, C., Nascimento, O. A., ve ark. (2015). Postural control in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 10, 1233-1239.
- [17] Crisan, A. F., Oancea, C., Timar, B., Fira-Mladinescu, O. ve Tudorache, V. (2015). Balance impairment in patients with COPD. *PloS one*, 10(3), e0120573.
- [18] Tudorache, E., Oancea, C., Avram, C., Fira-Mladinescu, O., Petrescu, L. ve Timar, B. (2015). Balance impairment and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 10, 1847-1852.
- [19] Janssens, L., Brumagne, S., McConnell, A. K., Claeys, K., Pijnenburg, M., Burtin, C., ve ark. (2013). Proprioceptive changes impair balance control in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *PloS one*, 8(3), e57949.
- [20] Beauchamp, M. K., Sibley, K. M., Lakhani, B., Romano, J., Mathur, S., Goldstein, R. S., ve ark. (2012). Impairments in systems underlying control of balance in COPD. *Chest*, 141(6), 1496-1503.
- [21] Smith, M. D., Chang, A. T., Seale, H. E., Walsh, J. R. ve Hodges, P. W. (2010). Balance is impaired in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Gait Posture*, 31(4), 456-460.
- [22] Penafortes, J. T. S., Guimaraes, F. S., Moco, V. J. R., Almeida, V. P., Menezes, S. L. S. ve Lopes, A. J. (2013). Relationship between body balance, lung function, nutritional status and functional capacity in adults with cystic fibrosis. *The Brazilian journal of physical therapy*, 17(5), 450-457.
- [23] Lima, T. R. L., Guimaraes, F. S., Ferreira, A. S., Taborda, J., Penafortes, S., Almeida, V. P., ve ark. (2014). Correlation between posture, balance control, and peripheral muscle function in adults with cystic fibrosis. *Physiotherapy theory and practice*, 30(2), 79-84.

- [24] **Kenis-Coskun, O., Karadag-Saygi, E., Bahar-Ozdemir, Y., Gokdemir, Y., Karadag, B. ve Kayhan, O.** (2017). The involvement of musculoskeletal system and its influence on postural stability in children and young adults with cystic fibrosis. *Italian journal of pediatrics*, 43(1), 106.
- [25] **Ratjen, F., Bell, S. C., Rowe, S. M., Goss, C. H., Quittner, A. L. ve Bush, A.** (2015). Cystic fibrosis. *Nature reviews Disease primers*, 1, 15010.
- [26] **Weiler, C. A. ve Drumm, M. L.** (2013). Genetic influences on cystic fibrosis lung disease severity. *Frontiers in pharmacology*, 4, 40.
- [27] **Farrell, P. M.** (2008). The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 7(5), 450-453.
- [28] **Gürson, C., Sertel, H., Gürkan, M. ve Pala, S.** Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. Univ. of Istanbul; 1973.
- [29] **Kulich, M., Rosenfeld, M., Goss, C. H. ve Wilmott, R.** (2003). Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 142(6), 631-636.
- [30] **Cystic fibrosis foundation patient registry 2015 annual data report.** (2015). Retrieved Mart 1, 2018, from <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
- [31] **Dodge, J. A., Lewis, P. A., Stanton, M. ve Wilsher, J.** (2007). Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *The European respiratory journal*, 29(3), 522-526.
- [32] **Burgel, P. R., Bellis, G., Olesen, H. V., Viviani, L., Zolin, A., Blasi, F., ve ark.** (2015). Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *The European respiratory journal*, 46(1), 133-141.
- [33] **George, P. M., Banya, W., Pareek, N., Bilton, D., Cullinan, P., Hodson, M. E., ve ark.** (2011). Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *Bmj*, 342, d1008.
- [34] **Davis, P. B.** (2006). Cystic fibrosis since 1938. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173(5), 475-482.
- [35] **Reisin, I. L., Prat, A. G., Abraham, E. H., Amara, J. F., Gregory, R. J., Ausiello, D. A., ve ark.** (1994). The Cystic-Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Is a Dual Atp and Chloride Channel. *The Journal of biological chemistry*, 269(32), 20584-20591.
- [36] **Mehta, A.** (2005). CFTR: More than just a chloride channel. *Pediatric pulmonology*, 39(4), 292-298.
- [37] **Hoegger, M. J., Fischer, A. J., McMenimen, J. D., Ostedgaard, L. S., Tucker, A. J., Awadalla, M. A., ve ark.** (2014). Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis. *Science*, 345(6198), 818-822.

- [38] Keiser, N. W., Birket, S. E., Evans, I. A., Tyler, S. R., Crooke, A. K., Sun, X., ve ark. (2015). Defective innate immunity and hyperinflammation in newborn cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-knockout ferret lungs. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 52(6), 683-694.
- [39] Drumm, M. L., Konstan, M. W., Schluchter, M. D., Handler, A., Pace, R., Zou, F., ve ark. (2005). Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*, 353(14), 1443-1453.
- [40] Yilmaz, E., Erdem, H., Ozguc, M., Coskun, T., Ozcelik, U., Gocmen, A., ve ark. (1995). Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Human heredity*, 45(3), 175-177.
- [41] Chaudary, N. ve Schechter, M. S. (2017). An Introduction to Clinical Aspects of Cystic Fibrosis. *Treatment of Cystic Fibrosis and Other Rare Lung Diseases* ss. 3-20): Springer.
- [42] Tsui, L.-C. (1992). The spectrum of cystic fibrosis mutations. *Trends in Genetics*, 8(11), 392-398.
- [43] Boucher, R. C. (2007). Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine*, 58, 157-170.
- [44] Goldman, M. J., Anderson, G. M., Stolzenberg, E. D., Kari, U. P., Zasloff, M. ve Wilson, J. M. (1997). Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell*, 88(4), 553-560.
- [45] Machen, T. E. (2006). Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *American journal of physiology-cell physiology*, 291(2), C218-C230.
- [46] Zaman, M. M., Gelrud, A., Junaidi, O., Regan, M. M., Warny, M., Shea, J. C., ve ark. (2004). Interleukin 8 secretion from monocytes of subjects heterozygous for the deltaF508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutation is altered. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 11(5), 819-824.
- [47] Freedman, S. D., Blanco, P. G., Zaman, M. M., Shea, J. C., Ollero, M., Hopper, I. K., ve ark. (2004). Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *The New England journal of medicine*, 350(6), 560-569.
- [48] Colombo, C., Costantini, D., Rocchi, A., Cariani, L., Garlaschi, M. L., Tirelli, S., ve ark. (2005). Cytokine levels in sputum of cystic fibrosis patients before and after antibiotic therapy. *Pediatric pulmonology*, 40(1), 15-21.
- [49] Rottner, M., Kunzelmann, C., Mergey, M., Freyssinet, J. M. ve Martinez, M. C. (2007). Exaggerated apoptosis and NF-kappaB activation in pancreatic and tracheal cystic fibrosis cells. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 21(11), 2939-2948.

- [50] **Campodonico, V. L., Gadjeva, M., Paradis-Bleau, C., Uluer, A. ve Pier, G. B.** (2008). Airway epithelial control of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Trends in molecular medicine*, 14(3), 120-133.
- [51] **Rowe, S. M., Hoover, W. S., Solomon, G. M. ve Sorscher, E. J.** (2016). Cystic Fibrosis. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* (6 baskı, ss. 822-852). Philadelphia: Elsevier.
- [52] **Armstrong, D. S., Grimwood, K., Carlin, J. B., Carzino, R., Gutierrez, J. P., Hull, J., ve ark.** (1997). Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 156(4 Pt 1), 1197-1204.
- [53] **Kraemer, R., Aebi, C., Casaulta Aebischer, C. ve Gallati, S.** (2000). Early detection of lung disease and its association with the nutritional status, genetic background and life events in patients with cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 67(5), 477-490.
- [54] **Emerson, J., Rosenfeld, M., McNamara, S., Ramsey, B. ve Gibson, R. L.** (2002). *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 34(2), 91-100.
- [55] **Liechtigallati, S., Bonsall, I., Malik, N., Schneider, V., Kraemer, L. G., Ruedeberg, A., ve ark.** (1992). Genotype Phenotype Association in Cystic-Fibrosis - Analyses of the Delta-F508, R553x, and 3905inst Mutations. *Pediatric research*, 32(2), 175-178.
- [56] **Taccetti, G., Campana, S., Festini, F., Mascherini, M. ve Doring, G.** (2005). Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *The European respiratory journal*, 26(3), 458-461.
- [57] **Sibley, C. D., Rabin, H. ve Surette, M. G.** (2006). Cystic fibrosis: a polymicrobial infectious disease. *Future microbiology*, 1(1), 53-61.
- [58] **Mogayzel, P. J., Naureckas, E. T., Robinson, K. A., Mueller, G., Hadjiliadis, D., Hoag, J. B., ve ark.** (2013). Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 187(7), 680-689.
- [59] **Sly, P. D., Gangell, C. L., Chen, L., Ware, R. S., Ranganathan, S., Mott, L. S., ve ark.** (2013). Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*, 368(21), 1963-1970.
- [60] **Ogrinc, G., Kampalath, B. ve Tomashefski, J. F., Jr.** (1998). Destruction and loss of bronchial cartilage in cystic fibrosis. *Human pathology*, 29(1), 65-73.
- [61] **Kozłowska, W. J., Bush, A., Wade, A., Aurora, P., Carr, S. B., Castle, R. A., ve ark.** (2008). Lung function from infancy to the preschool years after clinical diagnosis of cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(1), 42-49.

- [62] **Aurora, P., Stocks, J., Oliver, C., Saunders, C., Castle, R., Chaziparasidis, G., ve ark.** (2004). Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 169(10), 1152-1159.
- [63] **Que, C., Cullinan, P. ve Geddes, D.** (2006). Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 61(2), 155-157.
- [64] **Vandenbranden, S. L., McMullen, A., Schechter, M. S., Pasta, D. J., Michaelis, R. L., Konstan, M. W., ve ark.** (2012). Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 47(2), 135-143.
- [65] **Ries, A. L., Sosa, G., Prewitt, L., Friedman, P. J. ve Harwood, I. R.** (1988). Restricted pulmonary function in cystic fibrosis. *Chest*, 94(3), 575-579.
- [66] **Siassi, B., Moss, A. J. ve Dooley, R. R.** (1971). Clinical recognition of cor pulmonale in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 78(5), 794-805.
- [67] **Kerem, E., Reisman, J., Corey, M., Canny, G. J. ve Levison, H.** (1992). Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*, 326(18), 1187-1191.
- [68] **Godfrey, S. ve Mearns, M.** (1971). Pulmonary function and response to exercise in cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*, 46(246), 144-151.
- [69] **Henke, K. G. ve Orenstein, D. M.** (1984). Oxygen saturation during exercise in cystic fibrosis. *The American review of respiratory disease*, 129(5), 708-711.
- [70] **Stern, R. ve Jones, K.** (1999). *Cystic fibrosis in adults*. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- [71] **Lindig, J., Steger, C., Beiersdorf, N., Michl, R., Beck, J. F., Hummel, T., ve ark.** (2013). Smell in cystic fibrosis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*, 270(3), 915-921.
- [72] **Stern, R. C., Boat, T. F., Orenstein, D. M., Wood, R. E., Matthews, L. W. ve Doershuk, C. F.** (1978). Treatment and prognosis of lobar and segmental atelectasis in cystic fibrosis. *The American review of respiratory disease*, 118(5), 821-826.
- [73] **Morozov, A., Applegate, K. E., Brown, S. ve Howenstine, M.** (2007). High-attenuation mucus plugs on MDCT in a child with cystic fibrosis: potential cause and differential diagnosis. *Pediatric radiology*, 37(6), 592-595.
- [74] **Spector, M. L. ve Stern, R. C.** (1989). Pneumothorax in cystic fibrosis: a 26-year experience. *The Annals of thoracic surgery*, 47(2), 204-207.
- [75] **Paredi, P. ve Barnes, P. J.** (2009). The airway vasculature: recent advances and clinical implications. *Thorax*, 64(5), 444-450.

- [76] Stern, R. C., Wood, R. E., Boat, T. F., Matthews, L. W., Tucker, A. S. ve Doershuk, C. F. (1978). Treatment and prognosis of massive hemoptysis in cystic fibrosis. *The American review of respiratory disease*, 117(5), 825-828.
- [77] Skov, M., McKay, K., Koch, C. ve Cooper, P. J. (2005). Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis in an area with a high frequency of atopy. *Respiratory medicine*, 99(7), 887-893.
- [78] Schonheyder, H., Jensen, T., Hoiby, N., Andersen, P. ve Koch, C. (1985). Frequency of *Aspergillus fumigatus* isolates and antibodies to aspergillus antigens in cystic fibrosis. *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica Section B, Microbiology*, 93(2), 105-112.
- [79] Lemen, R. J., Gates, A. J., Mathe, A. A., Waring, W. W., Hyman, A. L. ve Kadowitz, P. D. (1978). Relationships among digital clubbing, disease severity, and serum prostaglandins F₂alpha and E concentrations in cystic fibrosis patients. *The American review of respiratory disease*, 117(4), 639-646.
- [80] Dixey, J., Redington, A. N., Butler, R. C., Smith, M. J., Batchelor, J. R., Woodrow, D. F., ve ark. (1988). The arthropathy of cystic fibrosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 47(3), 218-223.
- [81] Nixon, P. A., Orenstein, D. M., Curtis, S. E. ve Ross, E. A. (1990). Oxygen supplementation during exercise in cystic fibrosis. *The American review of respiratory disease*, 142(4), 807-811.
- [82] Stern, R. C., Borkat, G., Hirschfeld, S. S., Boat, T. F., Matthews, L. W., Liebman, J., ve ark. (1980). Heart failure in cystic fibrosis. Treatment and prognosis of cor pulmonale with failure of the right side of the heart. *American journal of diseases of children*, 134(3), 267-272.
- [83] Jones, A., Bilton, D., Evans, T. W. ve Finney, S. J. (2013). Predictors of outcome in patients with cystic fibrosis requiring endotracheal intubation. *Respirology*, 18(4), 630-636.
- [84] Urquhart, D. S. ve Vendrusculo, F. M. (2017). Clinical interpretation of cardiopulmonary exercise testing in cystic fibrosis and implications for exercise counselling. *Paediatric respiratory reviews*, 24, 72-78.
- [85] Pastre, J., Prevotat, A., Tardif, C., Langlois, C., Duhamel, A. ve Wallaert, B. (2014). Determinants of exercise capacity in cystic fibrosis patients with mild-to-moderate lung disease. *BMC pulmonary medicine*, 14, 74.
- [86] Nixon, P. A., Orenstein, D. M., Kelsey, S. F. ve Doershuk, C. F. (1992). The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*, 327(25), 1785-1788.
- [87] Rosenstein, B. J. ve Langbaum, T. S. (1980). Incidence of meconium abnormalities in newborn infants with cystic fibrosis. *American journal of diseases of children*, 134(1), 72-73.

- [88] Mousa, H. M. ve Woodley, F. W. (2012). Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis: current understandings of mechanisms and management. *Current gastroenterology reports*, 14(3), 226-235.
- [89] Taylor, C. J. ve Aswani, N. (2002). The pancreas in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*, 3(1), 77-81.
- [90] Pencharz, P. B. ve Durie, P. R. (2000). Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clinical nutrition*, 19(6), 387-394.
- [91] Noone, P. G., Zhou, Z., Silverman, L. M., Jowell, P. S., Knowles, M. R. ve Cohn, J. A. (2001). Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology*, 121(6), 1310-1319.
- [92] Colombo, C. (2007). Liver disease in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*, 13(6), 529-536.
- [93] Efrati, O., Barak, A., Modan-Moses, D., Augarten, A., Vilozni, D., Katznelson, D., ve ark. (2003). Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 15(10), 1073-1078.
- [94] Stern, R. C., Rothstein, F. C. ve Doershuk, C. F. (1986). Treatment and prognosis of symptomatic gallbladder disease in patients with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 5(1), 35-40.
- [95] Wilschanski, M., Corey, M., Durie, P., Tullis, E., Bain, J., Asch, M., ve ark. (1996). Diversity of reproductive tract abnormalities in men with cystic fibrosis. *Jama*, 276(8), 607-608.
- [96] Hodges, C. A., Palmert, M. R. ve Drumm, M. L. (2008). Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*, 149(6), 2790-2797.
- [97] Goss, C. H., Rubinfeld, G. D., Otto, K. ve Aitken, M. L. (2003). The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest*, 124(4), 1460-1468.
- [98] Nussbaum, E., Boat, T. F., Wood, R. E. ve Doershuk, C. F. (1979). Cystic fibrosis with acute hyponatremia and metabolic alkalosis in infancy. *American journal of diseases of children*, 133(9), 965-966.
- [99] Assaiante, C., Mallau, S., Viel, S., Jover, M. ve Schmitz, C. (2005). Development of postural control in healthy children: a functional approach. *Neural plasticity*, 12(2-3), 109-118; discussion 263-172.
- [100] Westcott, S. L., Lowes, L. P. ve Richardson, P. K. (1997). Evaluation of postural stability in children: current theories and assessment tools. *Physical therapy*, 77(6), 629-645.
- [101] Farrell, P. M., Rosenstein, B. J., White, T. B., Accurso, F. J., Castellani, C., Cutting, G. R., ve ark. (2008). Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of pediatrics*, 153(2), S4-S14.

- [102] **Wilcken, B., Wiley, V., Sherry, G. ve Bayliss, U.** (1995). Neonatal screening for cystic fibrosis: a comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies. *The Journal of pediatrics*, 127(6), 965-970.
- [103] **Grosse, S. D., Boyle, C. A., Botkin, J. R., Comeau, A. M., Kharrazi, M., Rosenfeld, M., ve ark.** (2004). Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*, 53(RR-13), 1-36.
- [104] **Accurso, F. J., Rowe, S. M., Clancy, J. P., Boyle, M. P., Dunitz, J. M., Durie, P. R., ve ark.** (2010). Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *The New England journal of medicine*, 363(21), 1991-2003.
- [105] **Ramsey, B. W., Davies, J., McElvaney, N. G., Tullis, E., Bell, S. C., Drevinek, P., ve ark.** (2011). A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *The New England journal of medicine*, 365(18), 1663-1672.
- [106] **Wainwright, C. E., Elborn, J. S., Ramsey, B. W., Marigowda, G., Huang, X., Cipolli, M., ve ark.** (2015). Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *The New England journal of medicine*, 373(3), 220-231.
- [107] **Davis, P. B.** (2015). Another Beginning for Cystic Fibrosis Therapy. *The New England journal of medicine*, 373(3), 274-276.
- [108] **Wark, P. ve McDonald, V. M.** (2009). Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD001506.
- [109] **Flume, P. A., O'Sullivan, B. P., Robinson, K. A., Goss, C. H., Mogayzel, P. J., Jr., Willey-Courand, D. B., ve ark.** (2007). Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 176(10), 957-969.
- [110] **Aurora, P., Spencer, H. ve Moreno-Galdo, A.** (2008). Lung transplantation in children with cystic fibrosis: a view from Europe. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 177(9), 935-936.
- [111] **Dodd, M. E. ve Prasad, S. A.** (2005). Physiotherapy management of cystic fibrosis. *Chronic respiratory disease*, 2(3), 139-149.
- [112] **McIlwaine, M. P., Lee Son, N. M. ve Richmond, M. L.** (2014). Physiotherapy and cystic fibrosis: what is the evidence base? *Current opinion in pulmonary medicine*, 20(6), 613-617.
- [113] **Kerem, E., Conway, S., Elborn, S., Heijerman, H. ve Consensus, C.** (2005). Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 4(1), 7-26.

- [114] **Reisman, J. J., Rivington-Law, B., Corey, M., Marcotte, J., Wannamaker, E., Harcourt, D., ve ark.** (1988). Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 113(4), 632-636.
- [115] **Button, B. M., Heine, R. G., Catto-Smith, A. G., Phelan, P. D. ve Olinsky, A.** (1997). Postural drainage and gastro-oesophageal reflux in infants with cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*, 76(2), 148-150.
- [116] **Davies, H., Kitchman, R., Gordon, I. ve Helms, P.** (1985). Regional ventilation in infancy: reversal of adult pattern. *New England Journal of Medicine*, 313(26), 1626-1628.
- [117] **King, M., Phillips, D., Gross, D., Vartian, V., Chang, H. ve Zidulka, A.** (1983). Enhanced tracheal mucus clearance with high frequency chest wall compression. *American Review of Respiratory Disease*, 128(3), 511-515.
- [118] **Mckoy, N. A., Wilson, L. M., Saldanha, I. J., Odelola, O. A. ve Robinson, K. A.** (2016). Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD007862.
- [119] **Schöni, M.** (1989). Autogenic drainage: a modern approach to physiotherapy in cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 82(Suppl 16), 32.
- [120] **Miller, S., Hall, D., Clayton, C. ve Nelson, R.** (1995). Chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. *Thorax*, 50(2), 165-169.
- [121] **Darbee, J. C., Ohtake, P. J., Grant, B. J. ve Cerny, F. J.** (2004). Physiologic evidence for the efficacy of positive expiratory pressure as an airway clearance technique in patients with cystic fibrosis. *Physical therapy*, 84(6), 524-537.
- [122] **Elkins, M., Jones, A. ve Van der Schans, C.** (2006). Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2.
- [123] **McIlwaine, M., Button, B. ve Dwan, K.** (2015). Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (6), CD003147.
- [124] **Morrison, L. ve Agnew, J.** (2017). Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane database of systematic reviews*, (5), CD006842.
- [125] **Konstan, M. W., Stern, R. C. ve Doershuk, C. F.** (1994). Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 124(5), 689-693.
- [126] **Volsko, T. A., DiFiore, J. M. ve Chatburn, R. L.** (2003). Performance comparison of two oscillating positive expiratory pressure devices: Acapella versus Flutter. *Respiratory care*, 48(2), 124-130.

- [127] McIlwaine, M. P., Alarie, N., Davidson, G. F., Lands, L. C., Ratjen, F., Milner, R., ve ark. (2013). Long-term multicentre randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. *Thorax*, 68(8), 746-751.
- [128] Osman, L. P., Roughton, M., Hodson, M. E. ve Pryor, J. A. (2010). Short-term comparative study of high frequency chest wall oscillation and European airway clearance techniques in patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 65(3), 196-200.
- [129] Varekojis, S. M., Douce, F. H., Flucke, R. L., Filbrun, D. A., Tice, J. S., McCoy, K. S., ve ark. (2003). A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respiratory care*, 48(1), 24-28.
- [130] Oermann, C. M., Swank, P. R. ve Sockrider, M. M. (2000). Validation of an instrument measuring patient satisfaction with chest physiotherapy techniques in cystic fibrosis. *Chest*, 118(1), 92-97.
- [131] Selvadurai, H. C., Cooper, P. J., Meyers, N., Blimkie, C. J., Smith, L., Mellis, C. M., ve ark. (2003). Validation of shuttle tests in children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 35(2), 133-138.
- [132] Massery, M. (2005). Musculoskeletal and neuromuscular interventions: a physical approach to cystic fibrosis. *Journal of the royal society of medicine*, 98 Suppl 45, 55-66.
- [133] de MEER, K., Gulmans, V. A. ve van der LAAG, J. (1999). Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159(3), 748-754.
- [134] *Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. Third Edition.* (2017). Retrieved Mart 1, 2018, from <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/life-with-cf/publications/consensus-on-physiotherapy-management--third-edition-2017.ashx?la=en>
- [135] Reilly, C., Maguire, I., Shanahan, P., Shorthall, D., McGowan, N. ve Gallagher, C. (2012). WS10. 3 Thoracic kyphosis and complications in adult and paediatric CF patients—multi centre data collaboration. *Journal of Cystic Fibrosis*, 11, S22.
- [136] Okuro, R. T., Côrrea, E. P., Conti, P. B. M., Ribeiro, J. D., Ribeiro, M. Â. G. O. ve Schivinski, C. I. S. (2012). Influence of thoracic spine postural disorders on cardiorespiratory parameters in children and adolescents with cystic fibrosis. *Jornal de pediatria*, 88(4), 310-316.
- [137] Hodges, P. W., Cholewicki, J. ve Van Dieën, J. H. (2013). *Spinal Control: The Rehabilitation of Back Pain E-Book: State of the art and science.* Elsevier Health Sciences.

- [138] Pinet, C., Cassart, M., Scillia, P., Lamotte, M., Knoop, C., Casimir, G., ve ark. (2003). Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168(8), 989-994.
- [139] Sharma, R., Florea, V. G., Bolger, A. P., Doehner, W., Florea, N. D., Coats, A. J., ve ark. (2001). Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 56(10), 746-750.
- [140] Padula, C. A. ve Yeaw, E. (2007). Inspiratory muscle training: integrative review of use in conditions other than COPD. *Research and theory for nursing practice*, 21(2), 98.
- [141] Hardin, D. S., Adams-Huet, B., Brown, D., Chatfield, B., Dyson, M., Ferkol, T., ve ark. (2006). Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a multicenter randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(12), 4925-4929.
- [142] Sinaasappel, M., Stern, M., Littlewood, J., Wolfe, S., Steinkamp, G., Heijerman, H. G., ve ark. (2002). Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of cystic Fibrosis*, 1(2), 51-75.
- [143] *Cystic fibrosis foundation patient registry annual data report. (2016). Retrieved Mart 1, 2018, from <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Reports>.*
- [144] Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. ve Buchner, A. (2007). G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39(2), 175-191.
- [145] Saglam, M., Vardar-Yagli, N., Savci, S., Inal-Ince, D., Aribas, Z., Bosnak-Guclu, M., ve ark. (2016). Six minute walk test versus incremental shuttle walk test in cystic fibrosis. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 58(9), 887-893.
- [146] Rasekaba, T., Lee, A., Naughton, M., Williams, T. ve Holland, A. (2009). The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Internal medicine journal*, 39(8), 495-501.
- [147] Vetrovska, R., Vilikus, Z., Klaschka, J., Stránská, Z., Svacina, S., Svobodova, S., ve ark. (2014). Does impedance measure a functional state of the body fat? *Physiological research*, 63, S309.
- [148] Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., ve ark. (2005). Standardisation of spirometry. *European respiratory journal*, 26(2), 319-338.
- [149] ATS/ERS. (2002). ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(4), 518.

- [150] **American Throic Society.** (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(1), 111-117.
- [151] **Borg, G. A.** (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med sci sports exerc*, 14(5), 377-381.
- [152] **Cachupe, W. J., Shifflett, B., Kahanov, L. ve Wughalter, E. H.** (2001). Reliability of biodex balance system measures. *Measurement in physical education and exercise science*, 5(2), 97-108.
- [153] **Elborn, J. S., Cordon, S. M., Western, P. J., MaCdonald, I. A. ve Shale, D. J.** (1993). Tumour necrosis factor- α , resting energy expenditure and cachexia in cystic fibrosis. *Clinical Science*, 85(5), 563-568.
- [154] **Bell, S., Saunders, M., Elborn, J. ve Shale, D.** (1996). Resting energy expenditure and oxygen cost of breathing in patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 51(2), 126-131.
- [155] **Stallings, V. A., Stark, L. J., Robinson, K. A., Feranchak, A. P. ve Quinton, H.** (2008). Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(5), 832-839.
- [156] **King, S. J., Nyulasi, I. B., Strauss, B. J., Kotsimbos, T., Bailey, M. ve Wilson, J. W.** (2010). Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. *Nutrition*, 26(7), 753-759.
- [157] **Alvarez, J. A., Ziegler, T. R., Millson, E. C. ve Stecenko, A. A.** (2016). Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. *Nutrition*, 32(4), 447-452.
- [158] **Sheikh, S., Zemel, B. S., Stallings, V. A., Rubenstein, R. C. ve Kelly, A.** (2014). Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. *Frontiers in pediatrics*, 2, 33.
- [159] **Enright, S. J., Unnithan, V. B., Heward, C., Withnall, L. ve Davies, D. H.** (2006). Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy. *Physical therapy*, 86(3), 345-354.
- [160] **Souza, H., Rocha, T., Pessoa, M., Rattes, C., Brandão, D., Fregonezi, G., ve ark.** (2014). Effects of inspiratory muscle training in elderly women on respiratory muscle strength, diaphragm thickness and mobility. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(12), 1545-1553.
- [161] **World Health Organization.** (2012). Global recommendations on physical activity for health. <http://www.mydialogue.info/files/>.
- [162] **Janssen, I. ve LeBlanc, A. G.** (2010). Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth.

International journal of behavioral nutrition and physical activity, 7(1), 40.

- [163] **Dassios, T.** (2015). Determinants of respiratory pump function in patients with cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*, 16(1), 75-79.
- [164] **Lands, L., Heigenhauser, G. ve Jones, N.** (1993). Respiratory and peripheral muscle function in cystic fibrosis. *American Review of Respiratory Disease*, 147(4), 865-869.
- [165] **Marks, J., Pasterkamp, H., Tal, A. ve Leahy, F.** (1986). Relationship between respiratory muscle strength, nutritional status, and lung volume in cystic fibrosis and asthma. *American Review of Respiratory Disease*, 133(3), 414-417.
- [166] **Lanza, F. C., de Moraes Santos, M. L., Selman, J. P. R., Silva, J. C., Marcolin, N., Santos, J., ve ark.** (2015). Reference equation for respiratory pressures in pediatric population: a multicenter study. *PloS one*, 10(8), e0135662.
- [167] **Pfleger, A., Theissl, B., Oberwaldner, B. ve Zach, M. S.** (1992). Self-administered chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of high-pressure PEP and autogenic drainage. *Lung*, 170(6), 323-330.
- [168] **Beaumont, M., Forget, P., Couturaud, F. ve Reychler, G.** (2018). Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *The clinical respiratory journal*.
- [169] **Wu, J., Kuang, L. ve Fu, L.** (2018). Effects of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Congenital heart disease*.
- [170] **Kraemer, W. J., Adams, K., Cafarelli, E., Dudley, G. A., Dooly, C., Feigenbaum, M. S., ve ark.** (2002). American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*, 34(2), 364-380.
- [171] **Paiva, D. N., Assmann, L. B., Bordin, D. F., Gass, R., Jost, R. T., Bernardo-Filho, M., ve ark.** (2015). Inspiratory muscle training with threshold or incentive spirometry: Which is the most effective? *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, 21(2), 76-81.
- [172] **Li, A. M., Yin, J., Au, J. T., So, H. K., Tsang, T., Wong, E., ve ark.** (2007). Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(2), 174-180.
- [173] **Sawyer, E. H. ve Clanton, T. L.** (1993). Improved pulmonary function and exercise tolerance with inspiratory muscle conditioning in children with cystic fibrosis. *Chest*, 104(5), 1490-1497.
- [174] **Santana-Sosa, E., Gonzalez-Saiz, L., Groeneveld, I. F., Villa-Asensi, J. R., de Agüero, M. I. B. G., Fleck, S. J., ve ark.** (2013). Benefits of combining inspiratory muscle with 'whole muscle' training in children

with cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *The British journal of sports medicine*, bjsports-2012-091892.

- [175] Swisher, A. K., Hebestreit, H., Mejia-Downs, A., Lowman, J. D., Gruber, W., Nippins, M., ve ark. (2015). Exercise and habitual physical activity for people with cystic fibrosis: expert consensus, evidence-based guide for advising patients. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 26(4), 85-98.
- [176] Buchheit, M., Platat, C., Oujaa, M. ve Simon, C. (2007). Habitual physical activity, physical fitness and heart rate variability in preadolescents. *International journal of sports medicine*, 28(03), 204-210.
- [177] Pollock, A. S., Durward, B. R., Rowe, P. J. ve Paul, J. P. (2000). What is balance? *Clinical rehabilitation*, 14(4), 402-406.
- [178] Hamilton, A. L., Killian, K. J., Summers, E. ve Jones, N. L. (1995). Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 152(6), 2021-2031.
- [179] Winter, D. A., Prince, F., Frank, J., Powell, C. ve Zabjek, K. F. (1996). Unified theory regarding A/P and M/L balance in quiet stance. *Journal of neurophysiology*, 75(6), 2334-2343.
- [180] Hodges, P., Smith, M., Grigorenko, A., Cresswell, A. ve Thorstensson, A. (2005). Trunk muscle response to support surface translation in sitting: Normal control and effects of respiration. *International society for posture and gait research*.
- [181] Allum, J., Bloem, B., Carpenter, M., Hulliger, M. ve Hadders-Algra, M. (1998). Proprioceptive control of posture: a review of new concepts. *Gait Posture*, 8(3), 214-242.
- [182] Urquhart, D. M., Hodges, P. W. ve Story, I. H. (2005). Postural activity of the abdominal muscles varies between regions of these muscles and between body positions. *Gait Posture*, 22(4), 295-301.
- [183] Ishida, H., Suehiro, T., Kurozumi, C., Ono, K. ve Watanabe, S. (2015). Correlation Between Abdominal Muscle Thickness and Maximal Expiratory Pressure. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 34(11), 2001-2005.

EKLER

EK A: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

EK B: Etik kurul onay formu

EK C: Genel değerlendirme formu

EK D: Postural stabilite testi sonuç örneği

EK E: Stabilite limitleri testi sonuç örneği

EK F: Dengenin duysal entegrasyonu testi sonuç örneği



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

CALISMANIN ADI:

Kistik Fibrozisli Çocuklarda İspiratuar Kas Eğitiminin Postüral Stabilite, Denge, Solunum Fonksiyonları ve Fonksiyonel Kapasite Üzerine Etkisi

*Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu**'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ve sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.*

CALISMANIN KONUSU VE AMACI:

Bu çalışmanın amacı Kistik Fibrozis tanısına sahip hastalarda ev temelli bir egzersiz tedavi programı olan göğüs fizyoterapisi tekniklerinin ve solunum kaslarını kuvvetlendirmeyi sağlayan bir cihazın denge, vücut kontrolü, akciğer fonksiyonları ve günlük yaşantıda efor gerçekleştirebilme kapasitesi üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya sizin gibi 32 Kistik Fibrozis hastası alınacaktır.

Size uygulayacağımız tüm testler ve egzersiz tedavileri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eyüp Sultan Yerleşkesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Pulmoner Fizyoterapi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Ünitesi'nde gerçekleştirilecektir.

CALISMA İŞLEMLERİ:

Size çalışmanın başlangıcında ve sonunda akciğer kapasitesini, solunum kaslarının kuvvetini, bacak kaslarının kuvvetini, denge ve vücut kontrolü yeteneğini ve yorulmadan yürüyebilme kapasitesini değerlendirmek amacıyla bir takım testler uygulanacaktır. Uygulanacak testler kesinlikle invaziv olmayıp (iğne, biyopsi, cerrahi vb. yöntemlerle uygulanan testler olmayıp) tamamen ağrı/acısız ve herhangi bir yan etkisi bulunmayan testlerdir. Yapılacak testleri akciğer ve kaslarınızın performansını değerlendirecek testler olarak düşünebilirsiniz.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda sizi rastgele olarak çalışmada yer alan 2 egzersiz grubundan birine alacağız.

Birinci grup 8 hafta süre ile 1 günü burada bizim gözetimimizde diğer 4 günü evde olmak üzere haftada 5 gün göğüs fizyoterapisi teknikleri denilen ve bir takım nefes egzersizlerinden oluşan egzersizleri yapacak;

İkinci grup ise aynı sürelerle bu nefes egzersizlerinin yanında ekstra olarak solunum kaslarının kuvvetlenmesini sağlayan ve bizim ücretsiz olarak vereceğimiz "Threshold IMT® solunum egzersiz cihazı" ile egzersiz yapacaktır.

Hangi gruba yerleştirileceğiniz tamamen rastgele belirleneceği için sizin grup tercihi yapma hakkınız bulunmamaktadır.

Hastalığımızla ilgili sizi takip eden doktorun size verdiği ilaçlarda/tedavilerde herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda doktorunuzun verdiği ilaçlara/tedavilere ek olarak 8 hafta boyunca bu egzersizleri yapıyor olacaksınız.

Tarih:

CALIŞMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?

Tıbbi literatürde, yapılan araştırmalar ile göğüs fizyoterapi tekniklerinin Kistik Fibrozis tanıılı hastalarda akciğer kapasitesini geliştirdiği, balgam çıkarmayı kolaylaştırdığı, gribal enfeksiyon ya da atak geçirme sıklığını azalttığı ve günlük hayatta nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmadan daha uzun sürelerle efor gerçekleştirebilmeyi sağladığı kanıtlanmıştır.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

CALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

ADI : MELİH ZEREN
GÖREVİ : UZMAN FİZİYOTERAPİST, ÖĞRETİM GÖREVLİSİ
TELEFON : 0536 877 28 62

CALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		İmza:
Telefon:		
Vasi (var ise) Adı Soyadı:		İmza:
Telefon:		
Görüşme Tanığı Adı Soyadı¹:		İmza:
Telefon:		
Araştırmacı Adı Soyadı²:		İmza:
Telefon:		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2:Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

EK B**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kistik Fibrozisli Çocuklarda Denge Eğitiminin Postüral Stabilite, Denge ve Fonksiyonel Kapasite Üzerine Etkisi
-----------------------	--

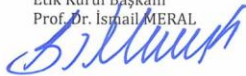
04.04.2017

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Adnan Menderes Bulvarı Vatan caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 1028
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	egaslan@bezmialem.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hülya Nilgün GÜRSES			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	-
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	-	Gerekli Değil <input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:7/73	Tarih:04.04.2017		
	Yürütücülüğünü Prof. Dr. Hülya Nilgün GÜRSES' in yaptığı "Kistik Fibrozisli Çocuklarda Denge Eğitiminin Postüral Stabilite, Denge ve Fonksiyonel Kapasite Üzerine Etkisi " başlıklı çalışmanın "Kistik Fibrozisli Çocuklarda İnspiratuar Kas Eğitiminin Denge Eğitiminin Postüral Stabilite, Denge, Solunum Fonksiyonları ve Fonksiyonel Kapasite Üzerine Etkisi " olarak değiştirilmesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur.			










Sayfa 1 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL


**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kistik Fibrozisli Çocuklarda Denge Eğitiminin Postüral Stabilitate, Denge ve Fonksiyonel Kapasite Üzerine Etkisi
-----------------------	--

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. İsmail MERAL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İsmail MERAL	Fizyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ömer SOYSAL	Göğüs Cerrahisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkinaz AŞTI	Hemşirelik Bölümü	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fahri AKBAŞ	Tıbbi Biyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Binnur AYDOĞAN TEMEL	Eczacılık	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tolga SAKA	Spor Hekimliği	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Aclan ÖZDER	Aile Hekimliği	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nur BÜYÜKPINARBAŞILI	Tıbbi Patoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Serdar UYSAL	Temel Bilimler Biyofizik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Mehmet Onur KAYA	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Sayfa 2 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL


BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kistik Fibrozisli Çocuklarda Denge Eğitiminin Postüral Stabilite, Denge ve Fonksiyonel Kapasite Üzerine Etkisi
-----------------------	--

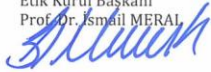
Av. Mustafa Fırat ALKAYA	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Eda BAYRAKTAR	Sivil Üye	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Sayfa 3 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL



EK C

Tarih:

Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Değerlendirme Formu

Adı Soyadı:..... Cinsiyet:..... Yaş:.....

Anne Adı:.....Baba adı:.....Telefon:.....

Adres:.....

Boy:.....Kilo:.....BKİ:..... vücut yağ(%):..... iskelet kas(%):.....

istirahat metabolizması (kcal).....Periferik kas kuvveti (kg).....

Akraba evliliği: Var..... Yok Kardeş sayısı:.....

Kardeşlerde patolojik durum var mı?.....

Tanı tarihi ve yöntemi.....

Ek Hastalıklar:.....

Kullandığı ilaçlar.....

Son 1 yılda hastane yatışı var mı?.....Varsa kaç kez:.....

Son 1 yılda kontrol dışı başvurusu var mı?.....Varsa kaç kez:.....

Ne kadar sıklıkla gribal enfeksiyon geçiriyor?:.....

Evde O₂ kullanıyor mu? Evet..... Hayır

Evde NIMV kullanıyor mu? Evet..... Hayır

Önceden fizyoterapi görmüş mü? Evet..... Hayır

Notlar:.....

.....

Semptomlar:

Öksürük: Yok Var.....

Balgam: Yok Var.....

Nefes darlığı: Yok Var.....

Solunum Fonksiyon Testi (tarih:.....)

	FVC	FEV ₁	FEV ₁ / FVC	PEF	FMF	MIP	MEP
Actual							
% Pred							

6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ (tarih:.....)

	SpO ₂	Kan Basıncı	Kalp Hızı	Solunum Frekansı
Başlangıç				
Bitiş				
Toparlanma 5.dk				
Toparlanmadk				

BORG DISPNE SKALASI				
	6 DYT öncesi	6 DYT sonrası	Toparlanma (5.dk)	Toparlanma (.....dk)
0	Hiç yok			
0,5	Çok çok hafif			
1	Çok hafif			
2	Hafif			
3	Orta			
4	Biraz ağır			
5	Ağır			
6				
7	Çok ağır			
8				
9	Çok çok ağır			
10	Maksimum			

BORG YORGUNLUK SKALASI				
	6 DYT öncesi	6 DYT sonrası	Toparlanma (5.dk)	Toparlanma (.....dk)
0	Hiç yok			
0,5	Çok çok hafif			
1	Çok hafif			
2	Hafif			
3	Orta			
4	Biraz ağır			
5	Ağır			
6				
7	Çok ağır			
8				
9	Çok çok ağır			
10	Maksimum			

Dinlenme(1) esnasındaki: SaO₂:.....KH.....KB.....SF.....SÜRE:.....

Dinlenme(2) esnasındaki: SaO₂:.....KH.....KB.....SF.....SÜRE:.....

Toplam dinlenme süresi:.....

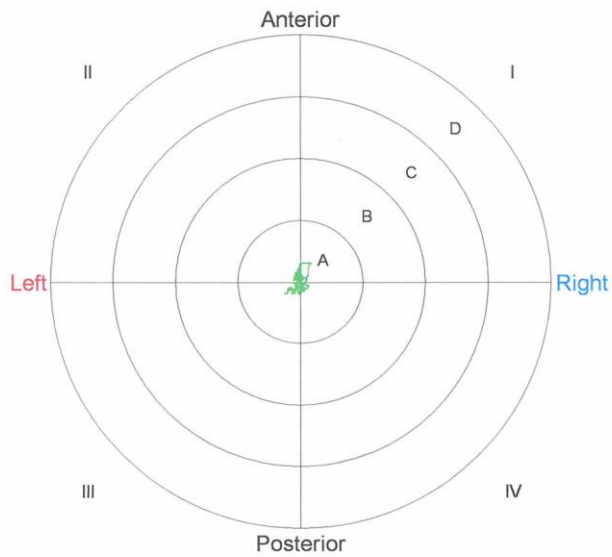
TOPLAM YÜRÜME MESAFESİ:.....

EK D

Postural Stability Test Results

Date	20/12/2016 10:18	FOOT PLACEMENT	Left	Right	PROTOCOL	
Name	MELEK NEHIR BEYAZ	Foot Angle	10	10	Platform Setting	Static
Height	136-150	Heel Position	E7	E15	Test Trial Time	20 secs
Age	9				Test Trials	3
Diagnosis					Cursor	ON
		Stance	Both		Device	Balance SD

	Actual Score	Std Dev		
Overall	1.4	0.91		
Anterior/Posterior Index	0.8	0.72		
Medial Lateral Index	1.0	0.73		
% Time in Zone	A 100	B 0	C 0	D 0
% Time in Quadrant	I 7	II 25	III 60	IV 8



Comments _____

Clinician _____

BIODEX

EK E

Limits of Stability Test Results

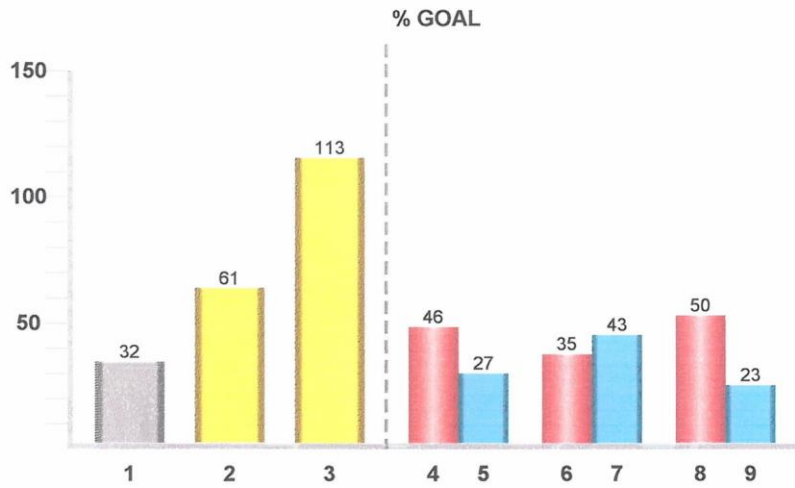
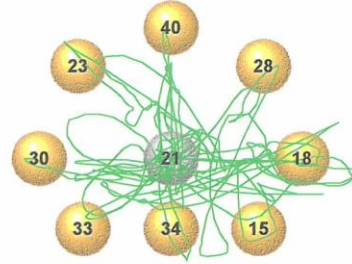
Date 20/12/2016 10:23
 Name MELEK NEHIR BEYAZ
 Height 136-150
 Age 9
 Diagnosis

FOOT PLACEMENT **Left** **Right**
 Foot Angle **10** **10**
 Heel Position **E7** **E15**

PROTOCOL
 Platform Setting Static
 Test Trials 3
 Cursor ON
 Pattern Full
 Device Balance SD

Skill Level Easy
 Time to Complete Test 41 secs

Direction Control	Actual	Goal
1. Overall	21	65
2. Forward	40	65
3. Backward	34	30
4. Left	30	65
5. Right	18	65
6. Forward/Left	23	65
7. Forward/Right	28	65
8. Backward/Left	33	65
9. Backward/Right	15	65



Comments

Clinician

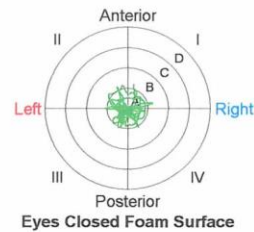
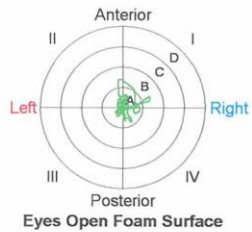
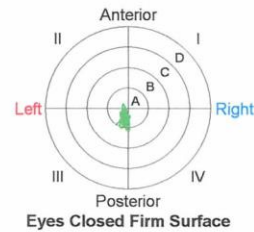
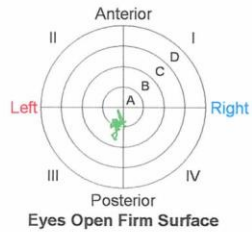
BIODEX

EK F

Clinical Test of Sensory Integration of Balance

Date	20/12/2016 10:28	FOOT PLACEMENT	Left	Right	PROTOCOL	
Name	MELEK NEHIR BEYAZ	Foot Angle	10	10	Conditions	Modified
Height	136-150	Heel Position	E7	E15	Test Trial Time	30 secs
Age	9				Test Trials	1
Diagnosis					Cursor	OFF
					Device	Balance SD

Condition	Sway Index	Mean
Eyes Open Firm Surface	1.47	
Eyes Closed Firm Surface	1.34	
Eyes Open Foam Surface	2.21	
Eyes Closed Foam Surface	2.88	
Composite Score (Avg.)	1.97	



Comments _____

Clinician _____

BIODEX

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Melih Zeren
Doğum Tarihi ve Yeri : 21.11.1989, YALOVA
E-posta : fzt.zeren@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans:** 2007-2011, İstanbul Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu
- **Yükseklisans:** 2011-2014, İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- **2011-2013:** İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü'nde kalp ve damar cerrahisi yoğun bakımı, kalp ve damar cerrahisi servisi ve koroner yoğun bakımda klinik deneyim.
- **Nisan 2013 - Ağustos 2014:** Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde 'Araştırma Görevlisi'.
- **Ağustos 2014 – Halen:** Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde 'Öğretim Görevlisi'.
- **2014- Halen:** Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Göğüs Hastalıkları ABD servisi, Kalp Damar Cerrahisi ABD servisi ve Göğüs Cerrahisi ABD servislerinde staj yürütücülüğü ve klinik deneyim.

YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Gurses HN, Zeren M, Denizoglu Kulli H, Durgut E. The relationship of sit-to-stand tests with 6-minute walk test in healthy young adults. *Medicine*. 2018 Jan; 97(1):e9489. doi: 10.1097/MD.00000000000009489. (SCI; impact factor: 1,803)
2. Demir R, Zeren M, Gurses HN, Yigit Z. Relationship of respiratory muscle strength, pulmonary function, and functional capacity with quality of life in patients with atrial fibrillation. *Journal of International Medical Research*. 2018 Jan; 46(1):195-203. doi: 10.1177/0300060517723252. Epub 2017 Aug 8. (SCI; impact factor:1,323)
3. Zeren M, Demir R, Gurses HN, Yigit Z. Effects of inspiratory muscle training on pulmonary function, respiratory muscle strength and functional capacity in patients with atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2016;30(12):1165-1174. (SCI; impact factor:2.403)

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:

1. **Basbug G, Zeren M**, Gürses HN, Elmadag NM. Effects of Home Based Exercise Program on Pulmonary Function and Functional Capacity in Children with Adolescent Idiopathic Scoliosis. Society for Scoliosis Orthopaedic & Rehabilitaion Treatment (SOSORT) 13. International Meeting, April 18-21, 2018, Dubrovnik-Crotia.
2. **Ozyilmaz S**, Gürses HN, **Zeren M**, Cetin G. The effects of aerobic exercise training on spirometric parameters, respiratory muscle strength and functional capacity in patients after coronary artery bypass surgery. The European Respiratory Society (ERS) International Congress 2017, October 9- 13, 2017, Milan-Italy. (*European Respiratory Journal* 2017; 50: Suppl. 61)
3. Kostanoglu A, **Basbug Mbata G, Zeren M**, Ramoğlu M. The Effect of Breast Cancer-Related Lymphedema on Postural Stabilization. ISL 26th Wold Congress of Lymphology, April 25-29, 2017, Barselona-Spain.
4. **Basbug Mbata G**, Kostanoglu A, **Zeren M**, Gürses HN. The Effect of Diaphragmatic Breathing Exercises On the Arm Volume In Patients with Breast Cancer Related Lymphedema. ISL 26th Wold Congress of Lymphology, April 25-29, 2017, Barselona-Spain.
5. **Zeren M**, Demir R, Gürses HN, Yilmaz Gokmen G, Yigit Z. Physical activity levels of patients with atrial fibrillation and its relationship with quality of life and physical performance measures. European Association of Preventive Cardiology, Europrevent 2017, April 6-8, 2017, Malaga-Spain. (*European Journal of Preventive Cardiology*. 2017; 24(Issue 1_suppl): 43)
6. **Basbug Mbata G**, Kostanoglu A, **Zeren M**, Gürses HN. Effect of the Decreased Physical Activity Level on Quality of Life in Patients with Lower Limb Lymphedema. 42th Congress of the European Society of Lymphology, May 13-14, 2016, Mulhouse-France. (*European Journal of Lymphology and Related Problems*. 2016; 28(74): 60)
7. **Zeren M**, Demir R, Gürses HN, Yigit Z. Effects of inspiratory muscle training on pulmonary function, respiratory muscle strength and functional capacity in patients with atrial fibrillationEuropean Society of Cardiology (ESC) Congress 2015, August 29 - September 02, 2015, London-United Kingdom. (*European Heart Journal*. 2015; 36(suppl_1): 633)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan sözel bildiriler:

1. **Zeren M**, Gürses HN, Çakır E. Kistik Fibrozisli Çocuk Hastalarda Solunum Parametrelerinin Periferik Kas Kuvveti Üzerindeki Etkisi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 39. Ulusal Kongresi. Çeşme, İzmir, 14-17 Ekim 2017.
2. **Zeren M**, Gürses HN, Denizoğlu Külli H, Yılmaz Gökmen G, Çakır E. Kartagener Sendromunda Ev Temelli Göğüs Fizyoterapisinin Solunum Fonksiyonları Ve Fonksiyonel Kapasite Üzerine Etkisi: Pilot Çalışma. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 39. Ulusal Kongresi. Çeşme, İzmir, 14-17 Ekim 2017.

3. Denizoğlu Külli H, Gürses HN, **Zeren M**, Yılmaz Gökmen G, Çakır E. Bronşektazili Çocuklarda Farklı Pep Aletlerinin Solunum Fonksiyonları Ve Fonksiyonel Kapasiteleri Üzerine Etkisi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 39. Ulusal Kongresi. Çeşme, İzmir, 14-17 Ekim 2017.
4. **Zeren M**, Kostanoğlu A. Tip II Diyabetli Hastalarda Depresyon ve Fiziksel Aktivite Düzeyinin Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkisi. 6. Ulusal Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Kongresi. Ankara, 4-6 Mayıs 2017.
5. **Zeren M**, Gürses HN, Demir R, Yılmaz Gökmen G, Yiğit Z. Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Solunum Kas Kuvveti ve Solunum Fonksiyonları: Egzersiz Performansı İle İlişki. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 37. Ulusal Kongresi. Çeşme, İzmir, 17-21 Ekim 2015.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan posterler:

1. Kepenek Varol B, **Zeren M**, Özyılmaz S, Gürses HN. Preterm Doğmuş Olan Genç Erişkinlerde Solunum Fonksiyonları Ve Solunum Kas Kuvveti: Vaka Serisi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 39. Ulusal Kongresi. Çeşme, İzmir, 14-17 Ekim 2017.
2. Yılmaz Gokmen G, **Zeren M**, Gürses HN, Akkoyunlu ME, Özyılmaz S, Kansu A. Obstrüktif Uyku Apnesinin Ve Gündüz Uykululuk Halinin Postural Stabilitate Ve Denge Üzerine Etkisi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 39. Ulusal Kongresi. Çeşme, İzmir, 14-17 Ekim 2017.
3. Yılmaz Gökmen G, **Zeren M**, Akkoyunlu ME, Uçgun H. Obstrüktif Uyku Apne Şiddetinin Uyku Kalitesi, Yaşam Kalitesi, Anksiyete Ve Depresyon Düzeyleri Üzerine Etkisi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 39. Ulusal Kongresi. Çeşme, İzmir, 14-17 Ekim 2017.
4. Başbuğ Mbata G, Gürses HN, **Zeren M**, Elmadağ NM. Adölesan İdiopatik Skolyozu Olan Çocuklarda Ev Temelli Egzersiz Programının Solunum Parametreleri Ve Solunum Kas Gücüne Etkisi: Pilot Çalışma. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 39. Ulusal Kongresi. Çeşme, İzmir, 14-17 Ekim 2017.
5. Ünal Eren K, Uçgun H, Gürses HN, **Zeren M**, Başar Gürsoy AE. Amyotrofik Lateral Skleroz Hastasında 3 Aylık Fizyoterapi Rehabilitasyon Sonuçları: Bir Olgu Sunumu. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 39. Ulusal Kongresi. Çeşme, İzmir, 14-17 Ekim 2017.
6. Kostanoğlu A, **Zeren M**, Yılmaz Gökmen G. Göğüs cerrahisi servisinde yatan hastaların anksiyete ve depresyon düzeyleri. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 38. Ulusal Kongresi, Çeşme, İzmir, 15-19 Ekim 2016.
7. Kostanoğlu A, Mbata Başbuğ G, **Zeren M**. Diyafragmatik solunum egzersizlerinin lenfatik dönüş etkisinin incelenmesi: pilot çalışma. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 38. Ulusal Kongresi, Çeşme, İzmir, 15-19 Ekim 2016.
8. Gürses HN, Denizoğlu Külli H, **Zeren M**, Çakır E, Yılmaz Gökmen G, Naci B. Silindirik ve kistik bronşektazili çocuk hastaların solunum fonksiyonları ve fonksiyonel kapasiteleri: pilot çalışma. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 38. Ulusal Kongresi, Çeşme, İzmir, 15-19 Ekim 2016.
9. Denizoğlu Külli H, Gürses HN, **Zeren M**, Özyılmaz S. Poland Sendromlu Bir Olguda Solunum Fonksiyonu ve Solunum Kas Kuvvetinin Değerlendirmesi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 38. Ulusal Kongresi, Çeşme, İzmir, 15-19 Ekim 2016.

10. Yılmaz Gökmen G, Gürses HN, Özyılmaz S, **Zeren M**, Demir R, Yiğit Z. Erken Mobilizasyon ve Solunum Rehabilitasyonu Uygulanan Akut Miyokard İnfarktüs'lü Hastalarda Hastane İçi Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 37. Ulusal Kongresi. Çeşme, İzmir, 17-21 Ekim 2015.
11. Demir R, **Zeren M**, Özyılmaz S, Kuran Aslan G, Zerrin Y, Gürses HN. Kronik Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Fiziksel Aktivite Düzeyi ile "Sit-to-Stand" Testi ile Belirlenen Egzersiz Kapasitesi Arasındaki İlişki. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 35. Ulusal Kongresi. Çeşme, İzmir, 2-6 Ekim 2013.

