



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE YOĞUN BAKIM ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN KİSTİK FİBROZİS HASTALARINDA KLİNİK,
FONKSİYONEL, PSİKOLOJİK VE MİKROBİYOLOJİK
ÖZELLİKLER İLE KAS GÜCÜ VE YAŞAM KALİTESİ İLİŞKİSİ**

**DR. NAZLI ZEYNEP USLU
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN: PROF.DR. BERRİN CEYHAN

İSTANBUL, 2018

ÖNSÖZ

Tez hazırlığı ve asistanlığım boyunca her zaman bana yol gösteren, benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. Berrin CEYHAN'a,

Pratik ve teorik bilgilerini paylaşma imkânı bulduğum ve asistanlık eğitimime katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Turgay ÇELİKEL, Prof. Dr. Sait KARAKURT, Prof. Dr. Yüksel PEKER, Prof. Dr. Emel ERYÜKSEL ve Yard. Doç. Dr. Şehnaz OLGUN YILDIZELİ'ne,

Hastalarımızın EMG ve kas kalınlık ölçümlerini yapan, her zaman ne kadar özverili çalışıklarına şahit olduğum Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD'den Prof. Dr. İlker YAĞCI ve Yard. Doç. Dr. Özge Keniş COŞKUN'a,

Desteklerinden dolayı Prof. Dr. Bülent KARADAĞ ve tüm Marmara Üniversitesi Pediatrik Göğüs Hastalıkları ekibine,

Asistanlık eğitimimin başladığı ilk günden beri, tecrübelerinden, fikirlerinden ve yaklaşımlarından faydalandığım Uzm. Dr. Derya KOCAKAYA, Uzm. Dr. Hüseyin ARIKAN'a ve Uzm. Dr. Baran BALCAN'a ,

Hastalarımızın diafram ultrasonografilerini yapan birlikte çalışmaktan zevk aldığım Radyoloji ABD'den Uzm. Dr. Canan CİMŞİT'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım arkadaşlarım Uzm. Dr. Tuğçe YAKUT, Uzm. Dr. Seda KUTLUĞ AĞAÇKIRAN, Uzm. Dr. Abdallah T.M. SHBAİR, Dr. Caner ÇINAR, Dr. Özge Can BOSTAN, Dr. Zeynep MERCANCI'ya,

İstatistik konusunda destekleri için Halk Sağlığı ABD'den Dr. Şeyma GÖRÇİN KARATEKİR'e ,

Bu süreçte arkadaşlıklarını ve yardımlarını her zaman hissettiğim Hemş. Hatice ŞENOL ve Hemş. Burcu SÜZER UZUNOĞLU'na,

Hayatım boyunca hep desteklerini hissettiğim, emekleri ödenemez annem Belgin SUNER, babam Mekin SUNER'e,

Uygun çalışma ortamı ve düzeni sağlamamda bana her zaman yardımcı olan ve sevgilerini hep hissettiğim kayınvalidem Zeynep USLU ve kayınpederim Ahmet USLU'ya,

Kardeşleri olmaktan büyük mutluluk duyduğum Melis SUNER TÜZÜN, Handan USLU, Erdem TÜZÜN'e,

Her zaman benimle birlikte yürümesinden mutlu olduğum eşim Can USLU'ya ve

Hayatta en büyük motivasyonum olan kızlarım Ayşe ve Serra USLU'ya teşekkürlerimle.

Dr. Nazlı Zeynep USLU
Mayıs 2018, İstanbul

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı erişkin kistik fibrozis (KF) hastalarında; demografik, fizyolojik, antropometrik, mikrobiyolojik, spirometrik özellikleri, komorbiditeleri ve biyokimyasal bulgularını değerlendirdikten sonra ekstremit ve diafram kas fonksiyonu ile ilişkilerini ortaya koymaktı. Ayrıca hastaların psikolojik durumları ve yaşam kaliteleri değerlendirildi.

Yöntem: Çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği tarafından takipli 31 erişkin KF hastası (15 kadın,16 erkek) dahil edilmiştir. Hastaların kullandığı ilaçlar, demografik verileri ve komorbiditeleri kaydedildi. Her hastaya vücut kitle indeksi (VKİ), yağsız kas kitlesi indeksi (YKKİ) ölçümleri ve Modified Medical Research Center (mMRC) dispne skalası değerlendirmesi yapıldı. Kanda hemoglobin, IgE, hemoglobin A1c ve 25-OH D vitamini değeri ölçüldü. Solunum fonksiyon testi ve 6 dakika yürüme testleri uygulandı. Elektromiyografi (EMG) yapıldı. El dinamometresi ile el sıkma kuvveti değerlendirildi. Ultrasonografik bilateral rektus femoris kas kalınlığı ölçümü ve ultrasonografik diafram inspiyum sonu kalınlığı ve kalınlaşma fraksiyonu ölçüldü. Her hasta Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HADS), Short Form 36 (SF-36) ve Yeniden Gözden Geçirilmiş KF Anketi (CFQ-R) formlarını doldurdu.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 25 (min-maks=18-42), ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $20,6\pm 3,1$ kg/m², ortalama yağsız kas kitlesi indeksi $16,4\pm 1,6$ kg/m² ve ortalama FEV₁ %52,7 \pm 20,8 idi.

El dinamometresi ile ölçülen üst ekstremit kas gücünün, oral nutrisyon desteği alma ihtiyacı olan hastalarda oral nutrisyon desteği almayan hastalara göre daha düşük olduğu bulundu (p=0,031). Hemoglobin değeri ile kas gücü arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0,018 ve r=0,421).

Pankreas yetmezliği olan hastaların pankreas yetmezliği olmayan hastalara göre rektus kasları daha ince idi (sağ p=0,033 ve sol p=0,048). Benzer şekilde, oral nutrisyon desteği alma ihtiyacı olan hastaların oral nutrisyon desteği ihtiyacı olmayan hastalara göre rektus kasları kalınlığı da azdı (sağ p=0,010 ve sol p=0,012).

Diafram fonksiyonunun göstergesi olan kalınlaşma fraksiyonunun, VKİ ile negatif (p=0.042 ve r= -0,368), el kas gücü ile pozitif korelasyonu mevcuttu (p=0,046 ve r=0,361). İnspiryum-sonu diafram kalınlığının HbA1c ile negatif korelasyonu saptandı (p= 0,019 ve r= -0,419).

14 hastada (%45) HADS'a göre anksiyete ve/veya depresyon riski vardı. Bu hastalar psikolojik sorun riski olan grup olarak değerlendirildi ve mMRC dereceleri psikolojik sorun riski olmayan gruba göre daha düşük bulundu (p=046).

Psikolojik sorun durumu, FEV₁ değerleri, 25-OH D vitamini düzeyleri, oral nutrisyon desteği durumu, son bir yıl içindeki alevlenme sayısının SF-36'nın farklı başlıklarına etkisi olduğu görüldü.

Psikolojik sorun durumu, FEV₁ değerleri, pankreas yetmezliği durumu, 25-OH D vitamini düzeyleri, oral nutrisyon desteği durumunun da CFQ-R'ın farklı başlıklarına etkisi olduğu görüldü.

Sonuç ve Yorum: Çalışmamızda Türk kökenli erişkin KF hastaların hakkında detaylı demografik ve antropometrik veriler elde edildi. Ucuz, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve non-invazif teknikler olan el manometresi, rektus femoris kas ultrasonografisi ve diafram ultrasonografisi gibi teknikler kullanarak hastaların farklı klinik parametrelerinin öngörülebileceği bulunmuştur. HADS'ın rutin uygulanması ile psikolojik risklerin taranması, risk altındaki hastaların saptanarak yaşam kalitesi ve solunumsal özelliklerinde bozulma olmadan tedavi edilmesinin önemi gösterilmiştir.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to evaluate the relationship between demographic, physiological, anthropometric, microbiological, spirometric characteristics, comorbidities, serum values and extremity muscle and diaphragm function. In addition, psychological status and quality of life in adult cystic fibrosis (CF) patients were assessed.

Methods: 31 adult CF patients (15 females, 16 males) followed up by Marmara University, Pendik Research and Training Hospital Pulmonary Medicine Outpatient Clinic were involved in the study. Prescribed medications, demographic data and comorbidities were recorded. Each patient had Body Mass Index (BMI), Fat Free Mass Index (FFMI) measured and Modified Medical Research Center (mMRC) Dyspnea Scale administered. Hemoglobin, Hemoglobin A1c (HbA1c), IgE, and 25-OH vitamin D values were examined in blood samples. Pulmonary function test and 6 minute walk test were performed. All patients underwent electromyography (EMG). Right and left rectus femoris muscle thickness, diafragm thickening fraction and end-inspiratory thickness of diaphragm were assessed by ultrasonography. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Short Form-36 (SF-36) and Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) were filled by each patient.

Results: The mean age of the patients was 25 (min-max = 18-42), mean body mass index (BMI) was 20.6 ± 3.1 kg/m², mean fat free mass index was 16.4 ± 1.6 kg/m² and FEV 1 was $52,7 \pm 20,8$ %.

Upper extremity grip strength measured via hand dynamometer was found to be lower in patients in receiving oral nutritional support than those who were not ($p=0,031$). There was a positive correlation between hemoglobin value and muscle grip strength ($p=0,018$ and $r=0,421$).

Patients with pancreatic insufficiency had thinner rectus muscles than patients without pancreatic insufficiency ($p=0,033$ for right and $p=0,048$ for left). Both right and left rectus femoris muscle thickness were found to be less in patients receiving oral nutritional support than those who were not receiving nutritional support ($p=0,010$ and $p=0,012$).

The thickening fraction, which is indicative of the diaphragm function, was negatively correlated with BMI ($p=0,042$ and $r= -0,368$) and positively correlated with handgrip strength ($p=0,046$ and $r=0,361$). End-inspiratory diaphragm thickness was negatively correlated with serum HbA1c levels ($p= 0,019$ and $r= -0,419$).

According to HADS, 14 of the patients had risk of anxiety and/or depression and they were evaluated in the group with risk of psychological problems. the mMRC scores were found to be lower in patients with risk of psychological problems than those without risk of psychological problems ($p=046$).

Different domains of SF-36 were found to be affected by psychological status, FEV₁ values, 25-OH vitamin D levels, oral nutritional support status and number of exacerbations over the past year. Also, CFQ-R domain score were found to be affected by psychological status, FEV₁ values, presence of pancreatic insufficiency, 25-OH vitamin D levels, oral nutritional support status of the patients.

Conclusion: In our study, detailed demographic and anthropometric data about Turkish CF patients were obtained. It has been found that by using cheap, easy-to-apply, repeatable and non-invasive techniques such as hand dynamometer, rectus femoris muscle ultrasonography and diaphragm ultrasonography, different clinical parameters can be predicted. Routine application of HADS might be useful to screen and identify patients for psychological risks and to treat them to avoid deterioration in quality of life and respiratory function.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİ.....	3
2.1 Kistik Fibrozis Genetiği.....	3
2.2 Kistik Fibrozis Patogenezi.....	4
2.3 Kistik Fibrozis Tanısı.....	6
2.3.1 Ter Testi.....	7
2.3.2 Moleküler Genetik Analizi.....	8
2.3.3 Nazal Potansiyel Fark Ölçümü.....	8
2.3.4 Tanı Destekleyici Testler.....	9
2.3.4.1 Pankreasa Yönelik Testler.....	9
2.3.4.2 Solunum Sistemine Yönelik Testler.....	10
2.3.4.3 Nazal Sinüs Bilgisayarlı Tomografisi.....	10
2.3.5 Tarama Testi.....	10
2.3.6 Tanısal Algoritma.....	11
2.4 Kistik Fibrozis Kliniği.....	12
2.4.1 Solunum Sistem Tutulumu.....	12
2.4.1.1 Üst Solunum Yolu Tutulumu.....	12
2.4.1.2 Alt Solunum Yolu Tutulumu.....	13

2.4.1.2.1 Akut Alevlenme.....	15
2.4.1.2.2 Kronik Enfeksiyon.....	15
2.4.2 Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	16
2.4.2.1 Gastrointestinal Yol Tutulumu.....	16
2.4.2.2 Pankreas Tutulumu.....	18
2.4.2.3 Hepatobiliyer Sistem Tutulumu.....	19
2.4.2.4 Gastrointestinal Sistem Maligniteleri.....	20
2.4.3 Muskuloskeletal Sistem Tutulumu.....	21
2.4.4 Ürogenital Sistem Tutulumu.....	21
2.4.5 Hematolojik Tutulum.....	22
2.5 Kistik Fibrozis Tedavi.....	22
2.5.1 Akciğer Hastalığı Tedavisi.....	23
2.5.1.1 KFTR Regülatörleri.....	23
2.5.1.2 Bronkodilatörler.....	24
2.5.1.3 Sekresyon Temizleme.....	24
2.5.1.4 Solunum Fizyoterapisi ve Egzersiz.....	26
2.5.1.5 Anti-inflamatuar Tedavi.....	26
2.5.1.6 Aşılama.....	27
2.5.1.7 Akciğer Nakli.....	27
2.5.2 Gastrointestinal Sistem Tedavisi.....	28
2.5.2.1 Pankreas Yetmezliği Tedavisi.....	28
2.5.2.2 Hepatobiliyer Hastalık Tedavisi.....	29
2.5.3 Beslenme.....	30
3. ARAÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1 Hasta Seçimi.....	33
3.2 Çalışma Tasarımı.....	34

3.3 Değerlendirilen Parametreler	35
3.3.1 Modifiye Medikal Research Council (mMRC) Dispne Skalası...	35
3.3.2 Vücut Kitle İndeksi ve Yağsız Kas Kütlesi İndeksi Ölçümü	36
3.3.3 Serum Değerleri	36
3.3.4 Spirometri (Solunum Fonksiyon Testi)	36
3.3.5 Altı Dakika Yürüme Testi.....	36
3.3.6 Elektromiyografi	37
3.3.7 El Dinamometrisi	37
3.3.8 Rektus Femoris Kası Ultrasonografik Ölçümü.....	38
3.3.9 Diafram Ultrasonografisi	38
3.3.10 Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HADS).....	38
3.3.11 Yaşam Kalitesi Anketleri.....	39
3.3.11.1 MF07-01 Çalışması Yaşam Kalitesi Kısa Formu.....	39
3.3.11.2 Revize Kistik Fibrozis Anketi.....	39
3.4 İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR ve SONUÇLAR	40
4.1 Demografik Özellikler	41
4.2 Fizyolojik Özellikler	41
4.3 Antropometrik Ölçümler	42
4.4 Mikrobiyolojik Özellikler	43
4.5 Spirometrik Özellikler	43
4.6 Serum Total IgE, Hemoglobin ve 25-OH D Vitamini Değerleri ...43	
4.7 Komorbiditeler	46
4.8 Ekstremitte Kas Gücü, Kas Kalınlığı ve Diafram Değerlendir46	
4.9 Psikolojik Durum Değerlendirilmesi	47
4.10 Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi	48

4.11 Ekstremitte Kas Gücü, Kas Kalınlığı Ve Diaframa Ait Ölçümleri Etkileyen Faktörler	49
4.11.1 El Sıkma Gücünü Etkileyen Faktörler.....	50
4.11.2 Rektus Femoris Kasları Kalınlıklarını Etkileyen Faktörler	54
4.11.3 Diafram ölçümlerini etkileyen faktörler	56
4.12 Psikolojik Durumu Etkileyen Faktörler	58
4.13 Yaşam Kalitesi Anketlerini Etkileyen Faktörler	59
4.13.1 SF-36 Yaşam Kalitesi Değerlendirmesini Etkileyen Faktörler..	59
4.13.2 CFQ-R Yaşam Kalitesi Değerlendirmesini Etkileyen Faktörler	61
5. TARTIŞMA	65
5.1.Hastaların Genel Değerlendirilmesi	66
5.2. Kas Ölçüm Ve Güçlerini Etkileyen Faktörler Nelerdir?	68
5.2.1 El Sıkma Gücünü Etkileyen Faktörler Nelerdir?	68
5.2.2 Rektus Femoris Kalınlıklarını Etkileyen Faktörler Nelerdir?	69
5.2.3 Diafram Değerleri İle İlişkili Klinik Faktörler Nelerdir?	70
5.3 Anksiyete Ve Depresyon Riskini Arttıran Faktörler Nelerdir? ...	71
5.4 Yaşam Kalitesi Anketlerini Etkileyen Faktörler Nelerdir?	72
5.5 Çalışmanın Kısıtlılıkları Nelerdir?	75
5.6 Çalışmanın Kazandırdıkları Nelerdir?	76
KAYNAKLAR	77
EKLER	93

SİMGELER VE KISALTMALAR

6 DYT	Altı Dakika Yürüme Testi
ABPA	Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATS	Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	Sıklık Adenozin Monofosfat
CFQ-R	Yeniden Gözden Geçirilmiş Kistik Fibrozis Anketi (Cytic Fibrosis Questionnaire-Revised)
DİOS	Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EKO	Ekokardiyografi
EMG	Elektromiyografi
FEV ₁	Zorlu Ekspiratuar Volüm-1. Saniyede (Forced Expiratory Volume in the 1 st Second)
GGT	Gama Glutamil Transpeptidaz
GÖR	Gastroözofageal Reflü
HADS	Hastane Anksiyete Depresyon Skalası (Hospital Anxiety Depression Scale)
HADS-A	Hastane Anksiyete Depresyon Skalası (Hospital Anxiety Depression Scale) Anksiyete Skoru
HADS-D	Hastane Anksiyete Depresyon Skalası (Hospital Anxiety Depression Scale) Depresyon Skoru
Hgb	Hemoglobin
İL	İnterlökin
KF	Kistik Fibrozis
KFİDM	Kistik Fibrozis İlişkili Diabetes Mellitus
KFİKH	Kistik Fibrozis İlişkili Karaciğer Hastalığı

KFTR	Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
KMD	Kemik Mineral Dansitometresi
MCS	Zihinsel Bileşen Skoru (Mental Component Score)
Mİ	Mekonyum İleusu
MMEF ²⁵⁻⁷⁵	Eksğiryum Ortası Maksimum Akım (Maximum Mid-expiratory Flow)
mMRC	Modified Medical Research Council
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
mRNA	Haberî Ribonükleik Asit(Messenger Ribonucleic Acid)
MRSA	Metisilin Rezistan Stafilkokkkus Aerijs
NİMV	Non-invazif Mekanik Ventilatör
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PCS	Fiziksel Bileşen Skoru (Physical Component Score)
PEP	Pozitif Ekspiratuar Basınc
PERT	Pankreas Enzim Replasman Tedavisi
RV	Rezidüel Volüm
SF-36	Kısa Form-36 (Short Form 36)
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SİBO	İnce Barsak Bakteryel Aşırı Çoğalma (Small Intestine Bacterial Overgrowth)
TİPS	Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
TLC	Total Akciğer Kapasitesi (Total Lung Capacity)
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör
UDKA	Ursodeoksikolik Asit
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VX-770	İvacaftor
VX-809	Lumacaftor
YKKİ	Yağsız Kas Kitlesi İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 1. KFTR’de meydana gelen mutasyonlar.....	4
Şekil 2. KF tanısal algoritması.....	11
Şekil 3. Hasta akış diagramı.....	34
Şekil 4. Psikolojik sorun durumuna göre mMRC dereceleri (p=0,046).....	48
Şekil 5. Cinsiyete göre el sıkma gücü ortalamaları (p=0,000).....	51
Şekil 6. Oral nutrisyon alımı durumuna göre el dinamometresi ile ölçülen kas gücü (p=0,031).....	51
Şekil 7. FVC %’si ile el manometresi kas gücü korelasyonu (p=0,037 ve r=0,377).....	52
Şekil 8. YKKİ ile el sıkma gücü korelasyonu (p=0,004 ve r=0,497).....	52
Şekil 9. Pankreas yetmezliği olan ve olmayan hastaların sağ ve sol rektus femoris kas kalınlıkları farkı (p=0,033 ve p=0,048).....	55
Şekil 10. Oral nutrisyon alan ve almayan hastaların sağ ve sol rektus femoris kas kalınlıkları farkı (p=0,010 ve p=0,012).....	56
Şekil 11. Diafram kalınlaşma oranı ve el sıkma gücü arasındaki korelasyon (p=0,046 ve r=0,361).....	58

TABLULAR

Tablo 1. Ter testinin yaşa göre yorumlanması.....	9
Tablo 2. mMRC Dispne Skalası.....	35
Tablo 3. Tüm hastaların demografik, fizyolojik, antropometrik ve solunum fonksiyon testi değerleri.....	45
Tablo 4. Hastaların ekstremitte kas gücü, kas kalınlığı ve diafram Değerlendirilmesi.....	47
Tablo 5. Tüm hastaların SF-36 yaşam kalitesi puanları.....	49
Tablo 6. Tüm hastaların CFQ-R yaşam kalitesi puanları.....	49
Tablo 7. Ekstremitte gücü, kas kalınlığı ve diafram ölçümlerini etkileyen faktörler.....	53
Tablo 8. Antropometrik ölçümler, kas gücü ve diafram ölçümlerinin korele olduğu değişkenler.....	57
Tablo 9. Psikolojik sorun varlığının SF-36 yaşam kalitesi değerlendirmesine etkisi.....	60
Tablo 10. 25-OH D Vitamini düzeyinin SF-36 yaşam kalitesi değerlendirmesine etkisi.....	61
Tablo 11. Psikolojik sorun varlığının CFQ-R yaşam kalitesi değerlendirmesine etkisi.....	62
Tablo 12. FEV1 düzeyinin CFQ-R yaşam kalitesi değerlendirmesine etkisi.....	63
Tablo 13. 25-OH D vitamini düzeyinin CFQ-R yaşam kalitesine etkisi.....	64

ANAHTAR SÖZCÜKLER

- Anksiyete
- Depresyon
- Kas Gücü
- Kas Kalınlığı
- Kistik Fibrozis
- Yaşam Kalitesi

KEYWORDS

- Anxiety
- Cystic Fibrosis
- Depression
- Muscle Strength
- Muscle Thickness
- Quality of Life

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kistik fibrozis genetik geçişli, eskiden ölümcül seyrederken, tıptaki gelişmelerle birlikte günümüzde hastaların erişkin yaşlara ulaşabildiği bir hastalıktır. Bu genetik hastalık, hücre zarındaki su ve tuz geçişini etkileyerek solunum yolları, pankreas, sindirim sistemi ve vücudun tüm ekzokrin salgı bezlerini etkilemektedir.

Hastaların solunum yollarındaki sekresyonların postüral drenaj ile temizlenmesi yanında flutter, vest gibi tekniklerle de yardımcı olunmaktadır. Balgamın atılabilmesi için solunum kaslarına yönelik pulmoner rehabilitasyon yöntemleri yanında ekstremite kaslarını güçlendirici egzersizler de hastalara uygulanmaktadır. Kol ve omuz kuşağı kaslarının bazıları çift fonksiyonludur (yardımcı solunum ve postür kaslarıdır). Bu kaslarının gerilmesi - güçlendirilmesi ve postür egzersizleri ile duruşun düzeltilmesi önemlidir. Bu nedenle hastalar spora yönlendirilmektedir.

Bu hastalarda beslenme bozuklukları ve vitamin eksiklikleri ile osteoporozla sık rastlanırken; solunum pompası için önemli bir kas olan diaframdaki değişiklikler ve periferik kas gücü konusunda çalışmalar kısıtlıdır. Biz de bu çalışmamızda erişkin çağa gelebilmiş KF hastalarının demografik, klinik, fizyolojik, antropometrik, mikrobiyolojik ve solunum fonksiyonları yanında ekstremite kas gücü, kas kalınlığı, diafram fonksiyonunun indirekt göstergesi olan diafram kalınlaşma fraksiyonu ve inspiryum sonu diafram kalınlığını incelemeyi ve bu parametrelerin diğer klinik parametrelerle ilişkisini araştırmak istedik.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşamakta olan hastaların 2010 yılı itibari ile %47'den fazlasının 18 yaş ve üzeri olduğu bildirilmiştir. Günümüzde tüm dünyada erişkin KF'li hastaların sayısı toplam hasta sayısının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu nedenle erişkin dönemdeki hastaların takip ve tedavisindeki özelliklerin bilinmesi gerekir. Kronik bir hastalığı olan bu erişkinlerde eğitim, kariyer yapmak, sosyalleşmek, bağımsız olmak, cinsellik, geleceğe yönelik eğitimini ve işini planlama, yalnız yaşamak, iş sahibi olmak, evlenmek, çocuk sahibi olmak gibi konular gündeme gelmektedir. Erişkin KF'lilerde yaşla birlikte akciğer hasarı da artar. Bazı hastalarda bu artış hızı veya şiddeti solunum yetmezliğine neden olacak kadar ciddi düzeyde olabilir ve nakil

gerekebilir. Biz de erişkin çağa gelebilmiş, çoklu organ sorunlarıyla baş etmek zorunda kalmış bu hastalarımızdaki psikolojik sorun riskini ve yaşam kalitelerini değerlendirerek onlara tedavide ne kadar katkıda bulunabiliriz sorusuna yanıt aradık.

2. GENEL BİLGİ

Kistik fibrozis (KF) beyaz ırkın en sık rastlanan kalıtsal geçişli ölümcül hastalığıdır (1). Hastalık tanımı ilk olarak 1938 yılında Anderson ve arkadaşları tarafından sık beslenmelerine rağmen kilo alamayan, gergin karınlı ve soluk renk ve kötü kokulu diyare olan çocuklar olarak yapılmıştır. Hastalığın kalıtım modeli otozomal resesif olup görülme sıklığı 1/2000-3500 canlı doğum, taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmiştir. Akraba evliliğinin fazla olduğu toplumlarda hastalık sıklığının daha fazla olduğu öngörülmektedir(2). Ayrıca hastalığın prevelansının yenidoğan tarama programlarının dünyada ve ülkemizde kullanıma girmesi ile artacağı öngörülmektedir (1).

Tıbbi bakım kalitesinin artması sonucu, KF tanılı hastalar artık erişkin yaş dönemine ulaşabilmektedir. Son 45 yıl içinde ortalama yaşam süresi ciddi derecede artmıştır. 1959 yılında KF tanılı bebekler sadece 6 ay yaşarken, 2003 yılında bu rakam 30'lu yaşlara yükselmiştir (3). Günümüzde KF hastaları için yaşam süresi Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan son çalışmalarda ortalama 36,8 yıl olarak tespit edilmiştir. Ancak hastalığın hafifliğine göre -daha nadir de olsa- hastalar 40-50 yaşlarına kadar yaşayabilmektedir. 2000 yılından sonra doğan KF tanılı hastaların ortalama yaşam süresinin 50 yıl civarında olacağı öngörülmektedir (4).

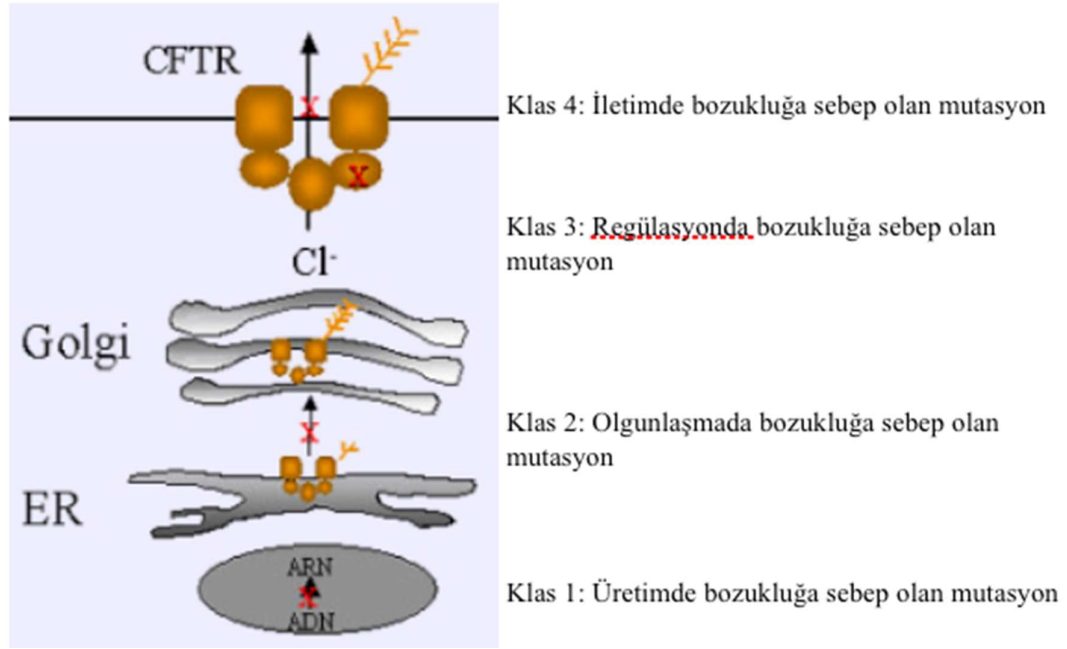
2.1 Kistik Fibrozis Genetiği

Kistik fibrozis geni 7q31.3 lokasyonunda bulunmaktadır (5). KF geninden 1.480 amino asitlik Kistik Fibrozis Transmembran Regulator (KFTR) olarak adlandırılan bir protein sentezlenmektedir (6).

KFTR proteininin kodlandığı gende günümüzde 1064 adet mutasyon tanımlanmıştır. Bu proteinin sentezlenip sentezlenmemesi veya hatalı sentezlendiği durumlarda klor kanalının aktivitesine göre gen mutasyonları 5'e ayrılmaktadır (Şekil 1).

Birinci grupta yer alan mutasyonlar dur kodonu oluşmasına sebep oldukları için kısa KFTR protein sentezine sebep olurlar. Bu sentezlenen proteinin klor kanal aktivitesi minimaldir veya yoktur (7). İkinci gruptaki mutasyonlarda KFTR proteini

sentezlenmektedir fakat membran apikal yüzeyine iletilemez ve klor kanalları oluşmaz. Üçüncü grup mutasyonlarda KFTR proteininin hücre yüzeyine iletilmesinde aksama vardır, fakat protein hücre apikal membranına ulaşmaktadır. Dördüncü grupta görülen mutasyonlarda KFTR proteini hücrenin apikal yüzeyine ulaşır fakat klor kanalı işlevini tam olarak yerine getiremez. Beşinci grupta ise KFTR kanal aktivitesinde azalma mevcuttur.



Şekil 1: KFTR’de meydana gelen mutasyonlar

Toplumumuzda delF508(fenilalanin kodlayan 508. kodonun delesyonu) mutasyonu en sık görülen mutasyondur. Görülme sıklığı %25.22 olan bu mutasyon 2. grup mutasyonlardandır (8).

2.2 Kistik Fibrozis Patogenezi

KF, KFTR adlı klor kanalının hasarına bağlı ortaya çıkar ve tüm ekzokrin bezleri etkileyen bir hastalıktır (9). Bu kanaldaki bozukluk solunum sistemi, gastrointestinal sistem, üreme sistemi ve ter bezlerinde klor (Cl⁻) transportunu bozmaktadır. KFTR bozukluğuna bağlı olarak hücrelerden dışarıya klor salgılanamamakta ve sodyum

kanallarında oluşan sekonder değişiklikler sonucu hücre içine sodyum girişinde artış meydana gelmektedir. Bütün bu değişiklikler oluşan salgıların su ve elektrolitten fakir, dehidrate ve visköz bir kıvamda olmasına sebep olarak katılan sekresyonların, ilerleyen dönemlerde ekzokrin bez duktuslarında tıkanmaya yol açmaktadır (5).

Akciğer en sık tutulan organdır. Hastaların % 90'ı akciğer tutulumuna sekonder solunum yetmezliği sebebiyle hayatlarını kaybetmektedir. KFTR işlev bozukluğu sebebiyle sodyum emilimi artar ve klor geri emilimi azalır. Hava yolundaki sekresyonlar dehidrate olurlar, silier fonksiyon bozulur ve mukus stazı oluşur. Bunu enfeksiyon süreci takip eder. Mukusun dehidrate olması sonucu perisilyer tabaka çöker, buna bağlı olarak da mukus epitel ile direkt temasa geçer. Bu mukus plaklarından salgılanan müsin, plağın daha da kalınlaşarak hava yolundaki obstrüksiyonun ilerlemesine sebep olur (10). Enfeksiyon, inflamasyon ve sekresyon bronşektaziye yol açarak kalıcı ve ilerleyici obstrüktif akciğer hastalığı gelişimine neden olmaktadır.

KF hastalarında, enfeksiyon olmasa bile inflamatuvar hücrelerde (IL-6, IL-8) artış ve anti-inflamatuvar hücrelerde (IL-10, lipoksinler) azalma mevcuttur (11). TNF-alfanın hava yollarındaki artışı, kaşeksi ve kilo kaybına sebep olmaktadır (12). Havayollarında fazlaca bulunan IL-8 ve Lökotrien B4, bölgeye patojeni yok etmek için gerekenden fazla nötrofil göçüne sebep olur (13). Bu nötrofiller nekroza uğrar ve hücre içindeki medyatörler salınır. İnflamatuvar/anti-inflamatuvar ve oksidan/anti-oksidan sistem arasındaki dengesizlik sonucu akciğer hasarı meydana gelmektedir (13,14).

Pankreas tutulumunda koyu kıvamlı ve dehidrate sekresyonlar duktuslarda tıkanıklığa sebep olur. Bu da lümende tıkanıklık ve ilerleyen dönemlerde ise genişlemeye sebep olur. Duktuslardaki bu genişlemeyi ekzokrin doku hasarı ve fibrozis takip eder (15).

Kronik pankreatik hasar ve adacık hücrelerin zarar görmesi sonucu insülin salınımı azalarak insülin direnci ve diabet gelişir (16).

Karaciğer etkilenen bir başka organdır. Bu hastalarda safra yollarında tıkanıklık ve fokal biliyer siroz görülmektedir. Hastaların % 2-5'inde görülen siroz tablosuna, portal hipertansiyon ve splenomegali eşlik edebilir (17). *Bağırsak* tutulumu mukozalardaki

KFTR tutulumu ve pankreas ile safra tutulumu sonucu gelişebilir. Malabsorbsiyona sebep olur. Ayrıca KFTR kanalları bozukluğuna bağlı olarak iyon transfer bozukluğu gelişir. Yenidoğan mekonyum ileusu ve obstrüktif bağırsak hastalığı oluşumuna sebep olabilir(18).

KFTR mRNA ekspresyonu böbrekte korteks ve dış medullada daha bol olmak üzere mevcuttur. Fakat bu ekspresyona rağmen herhangi bir KF böbrek fenotipi bilinmemektedir. İdrarda NaCl atılımı azalmasına bağlı olarak hipokalemik hipokloremik metabolik asidoz tablosu (Pseudobartter Sendromu) görülebilir. Ayrıca bu hastalarda aminoglikozidler de dahil bir çok ilacın renal klirensinde artış mevcuttur. Bu durum proksimal tubullerdeki olası reseptor-aracılı endositozdaki defekte bağlanmaktadır (19, 20,21).

Ürogenital sistemde bir diğer tutulum ise hipotalamus disfonksiyonuna sekonder puberte gecikmesi ve vas deferens gelişimindeki defektlere sekonder erkek hastalarda sperm transportu bozulması ve infertilitedir. Kadın hastalarda da servikal mukus üretimindeki değişiklik üreyebilirlikte azalmaya sebep olmaktadır (19, 22).

KF'de hastaların solunum ve sindirim sistemi tutulumu dışında en çok etkilendikleri sistemlerden biri de kas ve iskelet sistemi tutulumudur. KF' lilerde kemik mineral dansitesi (KMD) 4 ana faktöre bağlıdır: hastanın kilosundaki denge, fiziksel aktivitesi, hormon ve beslenme durumu (23-28).

2.3 Kistik Fibrozis Tanısı

Kistik fibrozis tanısı için aşağıdaki iki kriter de karşılanmalıdır (29):

1. En az bir organda kistik fibrozis ile uyumlu tutulum ve
2. Kistik Fibrozis Transmembran Regulator (KFTR) tutulumu kanıtlarından herhangi birinin varlığı
 - a) Ter testi ölçümlerinde klorun ≥ 60 mmol/L olması (2 farklı ölçümde)

- b) KFTR'de 2 tane hastalığa sebebiyet veren gen mutasyonu varlığı (her iki ebeveynden gelen alellerde)
- c) Nazal potansiyel farkı anormalliği

Hastalar klinik olarak tipik (klasik), atipik (non-klasik) ve KFTR ile ilişkili hastalıklar başlıkları altında toplanabilir.

Tipik KF; bir veya daha fazla organda KF fenotipi gösteren ve ter testi 60 mmol/L üzerinde olan hastalar bu gruptadır. Hastaların yaklaşık %2'si ise KF fenotipik özelliklerinden en az biri görülür, fakat ter testi tanı koydurucu değildir; normal (<40 mmol/L) veya sınırdadır(40-60 mmol/L). Bu hastalar *atipik KF* grubunu oluşturur. Tanı için genetik mutasyon gösterilmesi veya nazal potansiyel farkı ölçümü gereklidir. Erişkin yaşta KF tanısı alan hastalar genellikle bu gruptadırlar. Akciğer tutulumu klasik gruba nazaran daha hafiftir ve gastrointestinal tutulumları nadir veya yoktur (30,31).

KFTR ilişkili hastalık, non-KF genler ve çevresel etkenler sonucu KF benzeri klinik gösteren fakat tanısal KF kriterlerini karşılamayan hastalar bu grupta sınıflandırılır (32). Bu hastalıklar alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), kronik rinosinüzit, idiyopatik bronşektazi ve kronik idiyopatik pankreatittir (33).

2.3.1 Ter Testi

Tanıda kullanılan temel testtir, tipik bulgular gösteren hastaların çoğunda tanı koydurucudur. Pilokarpin iontoforezi ile ter toplanır ve içerdiği klor miktarı ölçülür (34). Yenidoğan taraması pozitif bebekler, mekonyum ileusu gibi KF kliniği mevcut bebekler, KF bulguları gösteren erişkinler ve KF tanısı almış bireylerin kardeşlerine uygulanmalıdır. 2 haftadan büyük ve 3 kg'den ağır, dehidratasyon semptomları olmayan bebeklere uygulanabilir. Sistemik hastalığı olan, kortikosteroid tedavisi altında olan ve ödemi olan hastalara uygulanamaz (35,36), (Tablo 1).

Testin yaşı göre yorumu Tablo I'de verilmiştir (37). Ter testinin negatif olmasının hastalığı dışlamaya yetmediği durumda, klinik şüphe halinde diğer tanı koydurucu testlere veya ter testinin tekrarlanması yoluna gidilmelidir (38).

2.3.2 Moleküler Genetik Analizi

Ter testi sonucu şüpheli gelen kişilerin ter testleri tekrar edilerek DNA multimutasyon metodu ile genetik analiz yapılmalıdır (4). Ter testi şüpheli veya pozitif olanlarda 2 KF gen mutasyonu saptanması halinde hastalık tanısı konulur. Eğer bu hastalarda tanımlı 2 gen mutasyonu gösterilemezse KFTR mutasyonu göstermek için ileri testlere başvurulmalıdır. Bu testler; genişletilmiş KFTR mutasyon analizi, delesyon ve duplikasyon araştırılması ve direk sekanslamadır. Bunlara rağmen 2 gen mutasyonu gösterilemezse, ter testi tekrarlanmalıdır(39).

2.3.3 Nazal Potansiyel Fark Ölçümü

KFTR proteininin aktivitesini değerlendirmek üzere nazal mukozadan ölçülen transepitelyal potansiyel farkı klor salınımindaki bozukluğu göstermeye yarar. Ter ve DNA testleri tanı koydurucu olmayan hastalarda tanıya yönlendirmede faydalıdır (40).

Testin uygulanması esnasında nazal kaviteye elektrodlar yerleştirilir ve 3 farklı durumda voltaj ölçümü yapılır. İlk olarak bazal ölçüm alınır. İkinci ölçüm sodyum transportunu engellemek üzere amiloridin nazal perfüzyonundan oluşur. Üçüncü ölçüm ise isoproterenol gibi klor içermeyen cAMP agonistinin nazal perfüzyonunu takip eder. Bundaki amaç KFTR bağımlı klor taşınmasını uyarmaktır. KFTR disfonksiyonu olan hastalarda bazal ölçüm sonucu potansiyel fark artmıştır. Amilorid sonrasında fark kontrollere göre daha fazla azalmıştır. Isoproterenolün nazal perfüzyonu sonrası ise minimal yanıt oluşur (41-43).

Tablo 1: Ter testinin yaşa göre yorumlanması

Ter Klor Konsantrasyonu	Yorum
6 aydan küçük bebeklerde	
≤29 mmol/L	KF olasılığı düşük
30-59 mmol/L	KF olasılığı var, ek test gerekir
≥60 mmol/L	KF semptomu varlığı veya başka bir tanı testi pozitifliği durumunda tanı koydurur
6 aydan büyük çocuk ve erişkinler	
≤39 mmol/L	KF olasılığı düşük
40-59 mmol/L	KF olasılığı var, ek test gerekir
≥60 mmol/L	KF semptomu varlığı veya başka bir tanı testi pozitifliği durumunda tanı koydurur

2.3.4 Tanı Destekleyici Testler

Bazı hastalarda tekrarlayan ter testleri ve genişletilmiş genetik analizlere rağmen yüksek klinik şüphe olmasına rağmen tanı konulamaz. Bu hastalarda nazal potansiyel ölçümü tanı destekleyici bir laboratuvar test olmaktadır. Bireyin mevcut kliniği de değerlendirildiğinde bu hastalarda KF ilişkili hastalık araştırılması ve KF tanısı koymada yardımcı bazı testler şunlardır:

2.3.4.1 Pankreasa Yönelik Testler

Fekal elastaz ölçümü; pankreas ekzokrin işlevini ölçmeye yarar. Düşük düzeyleri pankreas yetmezliğini ve KF'yi destekler. Fakat yüksek veya normal düzey tanıyı dışlamaya yetmez (44).

Sekretin ve kolesistokinin uyarısı sonucu duodenal sıvı toplanması; pankreatik enzim düşüklüğü KF tanısını destekler.

2.3.4.2 Solunum Sistemine Yönelik Testler

Solunum fonksiyon testleri, solunum yolu ve bronkoalveolar kültürlerin alınarak KF destekleyici patojen gösterilmesi, ayrııcı tanıda yer alan siliyer diskinezi ve immün yetmezlikleri dışlamak üzere testlerin yapılması önerilmektedir (39).

2.3.4.3 Nazal Sinüs Bilgisayarlı Tomografisi

Kronik pansinüzit varlığı gösterilmesi KF tanısını veya KF-ilişkili hastalık tanısını destekler.

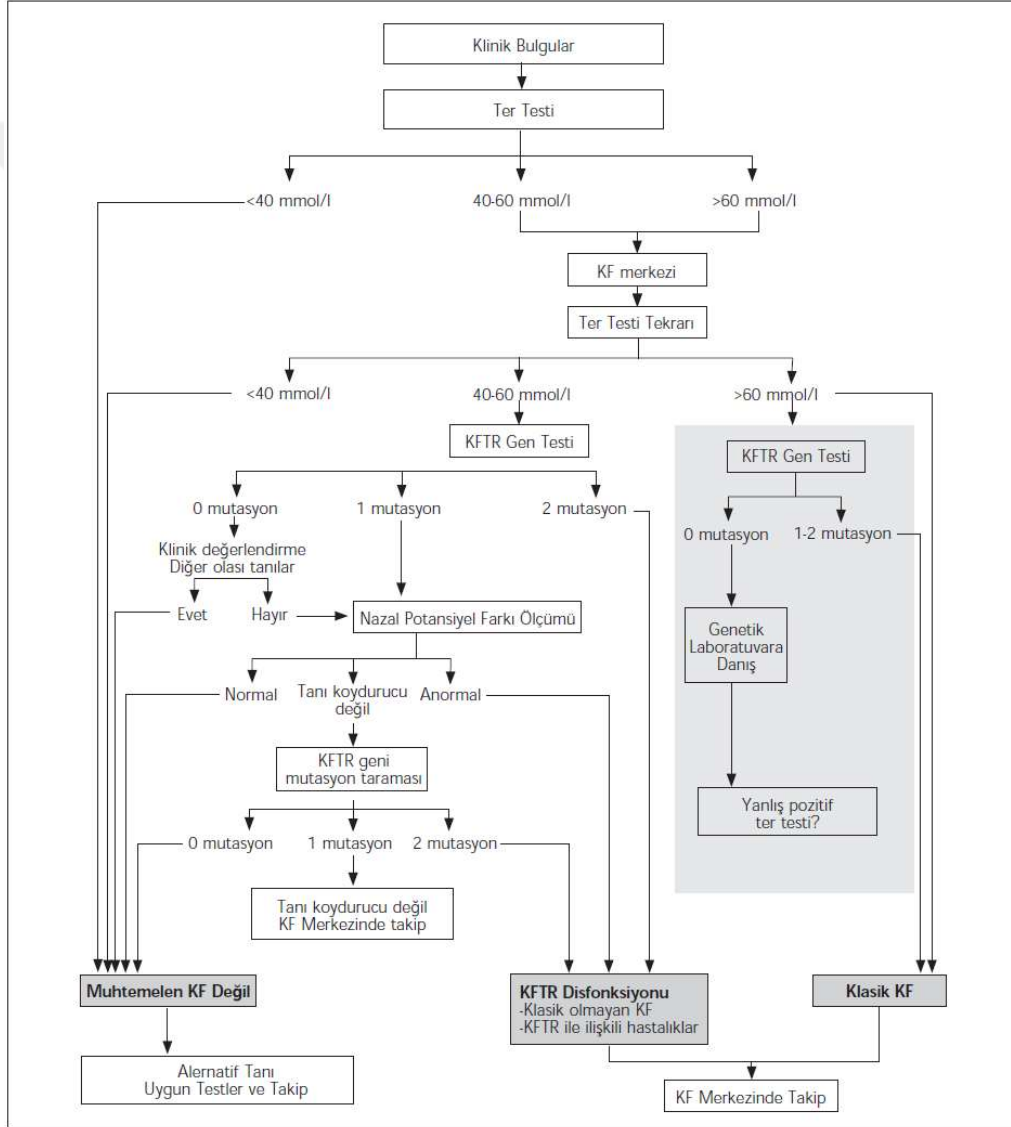
2.3.5 Tarama Testi

KF erken tanı ve tedavisi için geliştirilmiş iki tarama testi; serum immünreaktif tripsinojen (IRT) düzey ölçümü ve DNA gen analizidir. IRT, tripsin prekürsörüdür. Pankreatik fonksiyon bozukluğu olan KF'li çocuklarda aktif forma dönüşemeyen IRT'nin kan düzeyleri yüksek bulunur. Bu ölçüm radyoimmünassay veya enzim-ilişkili immünassay ile yapılır. IRT düzeylerinin doğumdan sonra hızla düşmesi sebebiyle test ömrün sadece ilk 8 haftasında yapıldığında anlamlıdır. 8 haftalık bebeklerde görülen negatif değer anlamlı olmamakla birlikte pozitif değer destekleyici özelliğini korumaktadır. İlk IRT'nin sensitivitesi % 80'dir (45). IRT düzeyinin yüksek gelmesi durumunda testin tekrarı ve ikinci tarama testi olan DNA gen analizi önerilir.

Tarama testleri pozitif gelen bebeklerde tanıyı koymak amaçlı ter testi yapılmalıdır. Bunun için de bebeğin 2 haftalıktan büyük ve 2 kilogramdan ağır olması beklenmelidir (39). Ülkemizde 1 Ocak 2015'ten beri yenidoğan tarama programı çerçevesinde IRT yöntemi ile KF taraması yapılmaktadır.

2.3.6 Tanısal Algoritma

KF tanısı için önerilen basamaklar, Şekil 2’de özetlenmektedir. Algoritma sonucunda ‘Alternatif Tanı’ bölümüne ulaşılması durumunda primer siliyer diskinezi, insan immun yetmezlik veya Schwahman Diamond sendromu araştırılmalıdır.



Şekil 2: KF tanısal algoritması (3)

2.4 Kistik Fibrozis Kliniği

Yenidoğan tarama testlerinin rutin kullanıma girmesiyle hastalar -klinik bir bulgu olmaksızın- tanı almaya başlamışlardır (45). 2014 yılında hastaların % 63'ünün yenidoğan döneminde tanı aldığı bildirilmiştir (46). Genetik mutasyonlar, hastalığın ağırlığına göre hastalığın meydana çıkış zamanı ve ortaya çıkış şekli farklılık gösterebilir. Bebek ve çocuklarda hastalık % 45 solunumsal semptomlarla ortaya çıkar. Bu hasta grubunun % 28'inde büyüme ve gelişim geriliği mevcuttur. %20'si ise mekonyum ileusu ile kendini göstermektedir. İlk başvuru sebebi mekonyum ileusu olan KF'li bebekler ortalama iki haftalıkken tanı almaktadır(47). Diğer hastalar ise ortalama 14.5 aylıkken KF tanısı almaktadır.

Hastaların % 7'si ise 18 yaşı üzerinde tanı almaktadır (48). Bu hastalarda KF infertilite, sindirim sistemi şikayetleri ve diabetes mellitus ile klinik verebilmektedir.

2.4.1 Solunum Sistem Tutulumu

2.4.1.1 Üst Solunum Yolu Tutulumu

Kronik rinosinuzit ve nazal polip bu hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur (49). Kronik rinosinuzit kliniği burun akıntısı, burun tıkanması, koku almada bozulma ve sinüslerde dolgunluğun eşlik ettiği baş ağrısıdır. Öksürük, kulaklarda dolgunluk, ağızda kötü koku, yorgunluk, horlama ve nazone konuşma da sık görülen bulgulardandır. Frontal ve sfenoidal sinüs atrofi ve hipoplazileri de sık görülmektedir (50).

Nazal polipler genellikle multipldir ve tam obsrüksiyona sebep olabilirler. Malignite potansiyelleri yoktur. Nazal polip saptanan çocuklarda kistik fibrozis araştırılmalıdır. Cerrahi olarak rezeke edilebilirler fakat tekrarlama riskleri yüksektir (49,51).

Üst solunum yolu tutulumu, solunan havanın ısıtılıp nemlendirilmesinde probleme sebep olup yaşam kalitesini bozabilir. Ayrıca alt solunum yollarında oluşan kolonizasyonun kaynağı da üst solunum yoludur (50).

2.4.1.2 Alt Solunum Yolu Tutulumu

Hastalığın solunum sistemi tutulum semptomları genellikle tekrarlayan öksürük olarak başlamakta, zamanla prodüktif ve inatçı öksürüğe dönmektedir. Solunum fonksiyon testleri obstrüktif hava yolu hastalığı ile uyumlu olup akciğer grafilerinde havalanma artışı bulguları mevcuttur. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte hastalarda kronik bronşit zemininde türlü patojenler ile kolonizasyon ve enfeksiyon gelişir. Tekrarlayan bu enfeksiyonlar ve enflamasyon bronş duvarına zarar vererek kartilaj yapıların ve kas tonusunun kaybına yol açar ve bronşektazi gelişir. Hava yollarının yüksek akım altında kollabe olmasını hava hapsi takip eder (52). İlerleyen dönemlerde hastaların göğüs ön-arka çapları artar ve genellikle erişkin hastalarda fiçı göğüs bulgusu oluşur (53). Ayrıca bu hastalarda ilerleyen dönemlerde masif de olabilen hemoptizi, siyanoz, çomak parmak gelişimi ve spontan pnömotoraks görülebilir (54).

Hastalığın ilerlemesi ile birlikte dispne, takipne, öksürük, balgam miktarında artış, halsizlik, hemoptizi, kilo kaybının eşlik ettiği akut alevlenme süreçleri görülebilir. Her akut alevlenme, solunum fonksiyonlarında geçici olarak düzelebilen fakat zamanla kalıcı olabilen solunum fonksiyon testinde gerilemeye sebep olabilir (55).

Hava yollarındaki visköz mukusa bağlı gelişen kronik hava yolu obstrüksiyonunu bakteriyel kolonizasyon dönemi izler. Hastalar, yaşamlarının erken dönemlerinde geçici enfeksiyonlara maruz kalırlar. Zamanla kronik enfeksiyon gelişir. En sık görülen patojenler Haemophilus Influenzae, Staphylococcus Aureus, Pseudomonas Aeruginosa and Burkholderia Cepacia'dır . Stenotrophomonas Maltophilia, Achromobacter Xylosoxidans, Nontuberküloz Mikobakteriler (M. Avium Complex ve M. Abscessus), ve Aspergillus Fumigatus KF'li hastaları kronik olarak enfekte eden patojenlerden diğerleridir.

KF hastalarında hava yolu hiperreaktivitesi sık görülür ve havayolu hiperreaktivitesi ile akciğer tutulumu arasında pozitif korelasyon vardır. Artmış wheezing ve klinik bozulma durumlarında alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) akla gelmesi gereken bir tablodur. ABPA hastaların %1-15'inde görülür ve varlığında KF araştırılması gerekmektedir (56,57).

Hastalığın erken döneminde radyolojik olarak herhangi bir bulgu olmayabilir. Akciğer grafisinde zamanla havalanma artışı gelişir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte havalanma artışı kalıcı hal alır ve bronş etrafında kalınlaşma görülür.(58). Hiperinflasyon sonucunda diafram düzleşir. Hastalarda posteroanterior akciğer filmlerinde kifoz görülebilir. Özellikle üst zonlarda görülen kalınlaşmış bronş duvarları ve ileri hastalık döneminde görülen pnömotoraks da akciğer filminde değerlendirilebilir. Akciğerlerin üst loblarında daha belirgin olan bronşektazi KF için tipiktir (59).

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) bronşektazinin yaygınlığını değerlendirmede kullanılır (60). Hastalığa dair ilk bulgu peribronşial kalınlaşma ve hava hapsidir. Hava hapsine bağlı oluşan mozaik atenüasyon paterni ekspiryumda çekilmiş BT'lerde daha belirginleşir. Bronşektaziye ait BT bulguları olan 'taşlı yüzük görünümü', kalın duvarlı dilate bronş ve tren rayı (tram line) görünümü saptanabilir (61). Akut alevlenme döneminde budanmış ağaç görünümü ve sentrilobuler nodüler opasiteler görülebilir. 'Eldiven parmağı' olarak adlandırılan bronşların içinde mukus tıkaçları saptanabilir.

Solunum fonksiyon testleri (SFT) hastalığın şiddetini değerlendirmede önemlidir. Hastaların çoğunda obstrüktif havayolu hastalığı paterni vardır. Rezidüel volümun total akciğer kapasitesine oranında (RV/TLC) artış ve zorlu ekspirasyonun ilk ve son 1/4'lük kısımları arasında kalan akım hızında (MMEF 25/75) azalma havayolu obstrüksiyonunu göstermede erken belirteçlerdir (60). FEV₁ değerleri hastalığın prognozunu belirlemede anlamlıdır. FEV₁ değerlerinin %10'dan fazla düşüşü akut alevlenme için anlamlıdır. Akut alevlenmenin tedavisinden sonra FEV₁ hastanın bazal değerlerine çıkabilir. Beslenme yetersizliği, Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonu, sık alevlenme ve fizik muayenede persistan ral duyulmasının FEV₁'deki düşüşle ilişkili

olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (62). FEV₁'in %30'un altına düşmesi ise hastalığın derecesinin ileri olduğu, nakil gereksinimi olduğu anlamını taşımaktadır (61).

Bronşektazi ve havayolu obstrüksiyonu, ilerleyen dönemde ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna yol açar, hipoksemi ve daha ileri dönemde de hiperkarbi gelişir. Bu süreci pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül hiperplazisi ve kor pulmonale süreci izler. Pulmoner hipertansiyon varlığı yaşam süresini negatif etkileyen bir durumdur (63).

2.4.1.2.1 Akut Alevlenme

Akut akciğer alevlenmesi, hastanın solunum şikayetlerinde artış olarak tariflenir. Balgam miktarında artış ve renginde koyulaşma, öksürükte artış, iştahta azalma, egzersiz kapasitesinde azalma, solunum sayısında artış ve ateş durumları ile karakterizedir. Hastaların bazal FEV₁ değerlerinde düşüş saptanabilir (64).

Hastaların yaklaşık % 34.9 'u yılda bir defa intravenöz antibiyotik kullanımını gerektirecek derecede alevlenme yaşamaktadır (65). Ayrıca alevlenme yaşayan hastaların %12-20 'si alevlenme sonrası bazal FEV₁lerinin %90'ına ulaşmamaktadır (66).

Viruslar (Rhinovirus, Respiratuar Sinsitiyal Virus, Parainfluenza, İnfluenza ve Adenovirus) ve bakteriler (Pseudomonas Aeruginosa, Staphylococcus Aureus, Haemophilus İnfluenza, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas Maltophilia, Non-tuberkuloz Mikobakteriler) alevlenmelere sebep olabilir (67).

2.4.1.2.2 Kronik Enfeksiyon

Erken yaştan itibaren KF'li hastaların üst ardından da alt solunum yolları Staph. Aureus ve H. İnfluenza gibi patojenlerle kolonize hale gelir ve bu durum da epitel hasarını artırır ve P. Aeruginosa kolonizasyonu için uygun ortam oluşturur. P. Aeruginosa enfeksiyonu, epitel duvarında hasara, hava yollarında tıkanıklık ve hava akımında bozulmaya sebep olarak solunum fonksiyonlarında kötüleşmeye sebep olur (67).

2.4.2 Gastrointestinal Sistem Tutulumu

2.4.2.1 Gastrointestinal Yol Tutulumu

Gastro-özofageal reflü (GÖR) hastalığı KF'lilerde normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (68). GÖR'ün en sık sebebi alt özofagus sfinkterinde geçici olarak meydana gelen gevşemelerdir. Ayrıca öksürüğe sekonder intraabdominal basınç artışı, gastrik asit artışı, fizyoterapi sebebiyle alınan supin pozisyon ve diabete sekonder nöropatinin ve yüksek yağlı beslenmenin sonucu olarak mide boşalmasında meydana gelen gecikme de bu hastalığın sebeplerindedir (69,70). Hastalarda kronik göğüs ağrısı, regürjitasyon semptomları görülür. GÖR mikroaspirasyona sebep olarak, refleks bronkospazma yol açarak ve zaten mevcut olan solunum yolu inflamasyonunu artırarak akciğer hastalığını kötüleştirebilmektedir (71,72).

GÖR tedavisinde amaç proton pompa inhibitörleri ile asit supresyonudur. Kronik proton pompa inhibitörü kullanımının kemik sağlığı üzerine olumsuz etkisi olmakla beraber pankreas enzim replasmanına rağmen malabsorbsiyonun devam ettiği hastalarda yağ emilimini arttırmaktadır. Dolu mideden reflü riski yüksek olması sebebiyle solunum fizyoterapisi yemeklerden önce yapılmalıdır (71). Medikal tedaviye yanıtız hastalarda cerrahi de bir seçenektir.

Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS) her yaşta gelişebilen ve KF'ye özgü bir durumdur. Koyulaşarak tıkaç oluşturmuş barsak içeriğinin ileoçekumu tıkaması sonucu gelişir (73,74). Pankreas yetmezliği, yağ emilim bozukluğu, dehidratasyon, organ nakli ve geçirilmiş DİOS öyküsü risk faktörüdür. DİOS riski, delF508 gibi ciddi genetik mutasyonları olanlarda daha yüksektir (75).

Sağ alt kadranda daha belirgin kramp tarzında karın ağrısı en sık semptomdur. Abdominal distansiyon, iştahsızlık ve kilo kaybı görülebilir. Tam tıkanıklık gelişmesi sonucu kusmalar olabilir. Karın ağrısı, batında distansiyon, sağ altta ele gelen kitle ve ayakta düz batın grafisinde hava-sıvı seviyesi, baloncuk görüntüsü ve ince barsak distalinde ve sağ kolonda katılaşmış dışkı görüntüsü ile tanı konur (71). Tam

obstrüksiyon olmayan vakalar rehidratasyon ve osmotik laksatiflere yanıt verirken daha çok kusma benzeri tam obstrüksiyon bulguları olması halinde cerrahi müdahale gerekebilir.

Hastalarda pankreas enzim replasmanı tedavisi (PERT) dozlarının 10000 lipaz ünite/kg/gün dozundan fazla alınması durumunda fibrozis ve striktür ile seyreden *fibrozing kolonopati* görülebilir. PERT dozlarının fazla alınmasının engellenmesiyle beraber fibrozing kolonopatinin sıklığı azalmıştır (76).

Kabızlık, hastaların yaklaşık yarısında görülebilen bir durumdur (77). Barsak motilitesi normal olsa da pankreas yetmezliği ve dışkı katılaşması kabızlığa sebep olabilir. Karın ağrısı ve dolgunluk tablosu ile doktora başvurabilirler (78).

İnce barsak bakteriyel aşırı çoğalması (small intestine bacterial overgrowth-SIBO) motilite azalması, antibiyotik kullanımına sekonder floranın bozulması, malnütrisyon, asit baskılayıcı tedaviye bağlı olarak normalde az olan ince barsak bakterilerinin sayıca artması durumudur. Hastaların yaklaşık % 35'inde görülmektedir (79).

Hastaların %1'inde *intususepsiyon* görülebilir. Kolik tarzında karın ağrısı, kusma, rektal kanama ve fizik muayenede batında ele gelen kitle ile seyreder (80). Tanı ve tedavi amacıyla ultrason ve kontrast enema kullanılabilir. Yetersiz kalması halinde ve peritonit gelişmesi durumunda cerrahi müdahale gerekir(81). SİBO ile ayırıcı tanısı önemlidir.

Mekonyum ileusu (Mİ), yeni doğanlarda görülen, genellikle yaşamın ilk 3 gününde bulgu veren, mekonyumun çıkmaması durumudur. Distal ileum seviyesinde katılaşan mekonyumun pasaja izin vermemesi sonucu gelişir. KF'li yeni doğanların yaklaşık %10'unda Mİ görülürken Mİ olan yenidoğanların yaklaşık %80'inde KF mevcuttur (82).

Rektal prolapsus; kabızlık, ishal, malnütrisyon ve kronik öksürüğe bağlı olarak gelişir. Her yaş gurubunda görülebilen rektal prolapsus KF'li çocukların %3'ünde mevcuttur (83). Tekrarlayan rektal prolapsus durumunda, PERT yetmezliği düşünülmelidir (84).

2.4.2.2 Pankreas Tutulumu

Pankreas yetmezliği, hastaların %85'inde görülür ve en sık görülen gastrointestinal sistem tutulumudur (84). Pankreas tutulumu olan KF hastalarında, pankreatik duktustan azalmış sekresyon akımı lümeni tıkayarak pankreatik enzimlerin salınımını azaltır ve ekzokrin yetmezlik meydana getirir.

Pankreas yetmezliği, KF'li hastalarda beslenme ile ilgili problemlerin en önemli sebebidir. Pankreas enzimlerinde azalma, yağ malabsorpsiyonuna sebep olur. Hastalarda steatore, A,D,E ve K vitaminlerinde emilim bozukluğu ve malnütrisyon gelişir (69). Pankreas enzim replasman tedavisi gereksinimini, olası büyüme ve gelişim geriliği riskini önceden belirlemek amaçlı fekal elastaz ölçümü veya fekal yağ ölçümü yapılmalıdır.

Pankreas yetmezliği, hastalarda büyüme-gelişme geriliği, yağda çözülen vitamin eksikliği ve kemik hastalıklarına sebep olabilmektedir. KF'li hastalarda artmış enerji ihtiyacı mevcuttur. Pankreas yetmezliğinin sebep olduğu malnütrisyonun da etkisiyle bu hastalardaki gelişme, büyüme geriliği olabilir. KF'li çocuk ve erişkin hastarda, büyüme gelişme geriliği ve vücut kitle indeksi gibi parametrelerin yakın takibi önemlidir. Gereklik halinde diyet oral veya tüp yoluyla verilen mamalarla desteklenmelidir (85). Beslenme ve emilimi azalmış vitamin ve minerallerin yerine konma tedavileri ve kemik hastalığı ilgili konularda daha detaylı olarak anlatılmıştır.

Pankreatit; pankreas yetmezliği olan hastalarda nadir görülmektedir. Pankreas yetmezliği olmayan hastaların yaklaşık %15'inde pankreatit gelişir (86). Hafif KF mutasyonları olan hastaların pankreatit riski daha fazladır ve bu hastalarda sınıf IV ve V mutasyonlar görülür (87). Alkol ve sigara KFTR kanallarının işlevini azaltarak pankreatit

riskini arttırmaktadır. Pankreas sekresyonlarında meydana gelen bozulma, tekrarlayan veya kronik pankreatite dönüşebilir. Sonuç olarak pankreas ekzokrin fonksiyonlarında azalma meydana gelir. Başlangıçta pankreas yetmezliği olmayan ancak pankreatit geçiren hastaların % 20'sinde zamanla pankreas yetmezliği gelişir (71).

Akut pankreatit tanısı karın ağrısı, serum amilaz veya lipaz değerinin 3 kattan fazla artışı ve destekleyen radyolojik bulgu ile konur. Pankreatit genellikle erken erişkin dönemde görülür (88).

Kistik fibrozis ilişkili diabetes mellitus (KFİDM); sık ve önemli bir komplikasyondur. Pankreas adacık hücreleri harabiyetini takiben ekzokrin fonksiyon kaybı ve insülin yetmezliği sonucu gelişir. Ayrıca ciddi genetik mutasyonu olan (homozigot F508del), kadın ve pankreatit atakları olan hastalar da KFİDM gelişimi açısından risk altındadır.

Erişkin hastaların %20'si ve 30 yaş üstü hastaların da %50 kadarı KFİDM'den etkilenmektedir (89). KFİDM artmış mortalite, pulmoner fonksiyonlarda ve beslenmede bozukluk ile ilişkilidir ve insülin replasman tedavisi ile bu etkiler azalabilir (90). Hastaların yıllık oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile taranması gerekmektedir (91).

2.4.2.3 Hepatobiliyer Sistem Tutulumu

Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı (KFİKH), biliyer epitelin sekretuar işlevinin bozulması sonucu gelişir. Hepatomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, destekleyici karaciğer ultrason bulguları ve anormal karaciğer biyopsisi dörtlüsünden en az ikisinin varlığı tanıyı koydurur (91). Serum transaminaz seviyelerinde artıştan portal hipertansiyon ve siroza kadar olabilecek hastalıkları kapsar. Neonatal kolestaz, fokal biliyer siroz, multiobuler siroz ve hepatik steatoz bunlardan birkaçıdır (71).

Hepatik steatoz en sık görülen formdur, hastaların yaklaşık % 60'ında mevcuttur. Genellikle benign seyirli olup steatohepatit ve inflamasyon gelişimi nadirdir (92).

Hastaların KFİKH açısından yıllık taranması önerilir. Detaylı fizik muayene ve serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gamma glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz ve trombosit sayımları yapılmalıdır. Değerlerde bozukluk olması durumunda 6 ay sonra tekrarlanan testler yüksekse karaciğer ultrasonu yapılmalıdır (71).

KFİKH olan hastaların % 20'sinde siroz gelişir (48). Siroz uzun yıllar dekompanse olmayabilir . KF'li hastalarda intrahepatik kolanjiopatiler ve nonsirotik portal hipertansiyon da görülebilir (93).

Kolelithiasis; hastaların %12'sinde görülmektedir. Dışkı ile safra asitlerinin fazla miktarı da atılımı sonucu litojenik safra oluşur (94). Hastalar ultrason ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ile değerlendirilir. Tekrarlayan ataklarda kolesistektomi tedavi yöntemidir.

Kolesistit; safra kesesi salgısının katılaşması sonucu oluşan çamur ve taşların safra kesesini tıkaması sonucu gelişir.

Hepatopulmoner sendrom; KFİKH ve portal hipertansiyon varlığı pulmoner kapiller yatakta genişlemeye sebep olur. Bu durumu sağ-sol şant oluşumu ve hipoksemi takip eder. Bu hastalarda yatar pozisyondan ayağa kalkınca satürasyonun %5 azalması olarak tanımlanan ortodeoksi gelişimi tipiktir (92). Hepatopulmoner sendrom saptanması durumunda hastalar karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir.

Portopulmoner hipertansiyon (sendrom); portal hipertansiyona sekonder pulmoner hipertansiyon gelişimidir. EKO ile tanısı konulduktan sonra hastalar karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir.

2.4.2.4 Gastrointestinal Sistem Maligniteleri

Kolon, safra yolu, ince barsak kanser riski KF'li hastalarda artmıştır. Organ nakli sonrası bu risk daha da fazladır (95).

2.4.3 Muskuloskeletal Sistem Tutulumu

Erişkin KF'li hastaların %75'inde kemik dansitesinde düşüklük mevcuttur (96). Kemik hastalığı; kalsiyum, magnezyum ve yağda çözülen vitaminlerden özellikle D ve K vitamininin geri emiliminin azalması sonucu, pankreas yetmezliği olan hastalarda görülebilmektedir. Ayrıca, büyüme geriliği, gecikmiş puberte, kronik kortikosterold kullanımı, yetersiz oral enerji alımı da pankreas yetmezliği olmayan hastalarda da kemik hastalığı görülme sebebidir (97). Kemik hastalıkları, mineral dansitesinde azalma, kırıklarda artış ve kifoz şeklinde görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar, KF'li erişkinlerin yüzde altmışında, 40 dereceden daha fazla kifoz olduğunu göstermektedir. Kifoz, hastalarda boy kısalması, göğüs duvarı deformiteleri ve azalmış solunum fonksiyonu gelişimine sebep olmaktadır (98).

İlerlemiş yaş, malnutrisyon ve akciğer hastalığı ciddiyeti, kemik hastalığı riskini arttırmaktadır. Ortalama yaşın 28 olduğu bir meta-analizde, hastaların %14'ünde vertebra kırığı, % 20'sinde ise vertebra dışı kırık saptanmıştır (99). Kemik kırıkları ve kifoz, ağrıya sebep olarak yaşam kalitesini düşürüp ve etkili öksürüğe engel olarak havayollarının balgamdan temizlenmesine engel olmaktadır. Bu durum ise dolaylı yoldan akciğer hastalığının kötüleşmesine sebep olabilmektedir (98).

Ekstremitte distallerinde gelişen hipertrofik osteoartropati, deri ve kemik proliferasyonunda artış ile seyretmektedir. Hastaların %5'inde görülür (100).

KF ilişkili artropati; ağrı, eklemlerde şişme, ağrılı cilt lezyonları ve purpura ile seyreder, hastaların %2-9'unda görülür (101).

2.4.4 Ürogenital Sistem Tutulumu

Kısırlık; erkek KF'li hastaların % 95'inde görülür (102). Hastalarda spermiogenezin normal olmasına rağmen sperm transferinde patoloji -en sık görüleni vas deferans yokluğu- sonucu gelişir (103). Hastalar epididimden sperm aspirasyonu ve

ardından intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonucu biyolojik olarak çocuk sahibi olabilir (104).

Kadın KF'li hastalar gebe kalabilmektedir, fakat fertilitte oranı genel topluma göre düşüktür. Servikal mukusun yapısındaki bozukluk ve malnütrisyon bu düşüklüğe sebeptir (71). KF'li annenin FEV₁ değerinin %50'nin üzerinde olması durumunda gebeliğin, fetus ve anne sağlığı açısından çok olumsuz geçmeyeceği öngörülmektedir (105).

2.4.5 Hematolojik Tutulum

Anemi; tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi, KF'de de sık görülmektedir ve yorgunluğa sebep olarak yaşam kalitesini düşürerek ve morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. KF de sıklığının % 33 kadar yüksek olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Pulmoner fonksiyonlarda azalma ve yaş artışına bağlı olarak sıklığı artar. 1 aylık ve 61 yaş arası 218 KF'li hastanın anemi açısından incelendiği bir çalışmada, anemi sıklığı 16 yaş altı hastalarda %12 iken 40 yaş ve üzeri hastalarda % 58,3' e yükseldiği gösterilmiştir. Anemik hastaların FEV₁ ve FVC yüzdelerinin anemik olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (106).

Oral alımdan bağımsız gelişen veya hemoptizi ve özofagus varislerinden kanama sonucu gelişen demir eksikliği, akciğerde inflamasyona sekonder gelişen kronik hastalık anemisi, böbrek yetmezliği en sık anemi nedenlerindedir (71,107).

2.5 Kistik Fibrozis Tedavi

Multisistemik bir hastalık olan KF'nin optimal tedavisinin sağlanması için akciğer hastalığının, sinüs enfeksiyonunun, glukoz intoleransının, beslenme durumu ve psikososyal durumların hepsinin belirli aralıklarla değerlendirilmesi gereklidir.

2.5.1 Akciğer Hastalığı Tedavisi

2.5.1.1 KFTR Regülatörleri

Ivacaftor (VX 770); bir geninde G551D mutasyonu olan hastalarda KFTR genindeki geçiş bozulmasını onarmak amaçlı geliştirilmiştir. Oral kullanılan düşük molekül ağırlıklı bir ilaçtır. G551D gen mutasyonu, KFTR proteinin oluşturduğu iyon kanallarının düzenli çalışmasını bozar (108). G1244E, G1349D, G178R, G551S, R117H, S1251N, S1255P, S549N, S549R mutasyonlarında da ivacaftor kullanılmaktadır (109).

Ivacaftor, 2 yaş üstü hastaların kullanımına uygundur. 6 yaş ve üstü hastalarda oral olarak günde 2 defa 150 mg alınmalıdır. Yağlı gıdalarla birlikte alınmalıdır. Karaciğer yetmezliği durumunda doz ayarlaması yapılmalıdır (110).

Hastalara tedavi başlamadan önce karaciğer enzimleri değerlendirilmelidir. Tedavinin ilk yılında 3 ayda bir KCFT kontrol edilmeli ve normalin 5 kat üstüne çıkma durumunda tedaviye son verilmelidir. Ayrıca tedavi sırasında katarakt gelişebilir. Tedavi öncesi ve süresince göz muayeneleri gereklidir (111).

Lumacaftor (VX-809)-Ivacaftor; F508del mutasyonu olan 6 yaş ve üzeri hastalarda onaylanmış tedavidir (108). Lumacaftor KFTR'deki yanlış katlanmayı düzeltirken Ivacaftor ise geçiş bozukluğunu onarır (112). Tedaviler ancak kombine olarak verildiğinde faydalıdır, tek tek etkili değildir. Ayrıca ilaçlar F508del heterozigot mutasyonuna etkili değildir (113,114). Aynı gen mutasyonuna etkili Tezacaftor-Ivacaftor kombinasyonunun daha etkili olması ve yan etkisinin az olması dolayısıyla, Lumacaftor-Ivacaftor kombinasyonu sadece 6-11 yaş arası delF508 homozigot mutasyonu olan çocuklara önerilmektedir (108).

Tezacaftor-Ivacaftor tedavisi 12 yaş üzeri delF508 homozigot mutasyonu olan hastalarda solunum fonksiyon testlerinde iyileşmeye sebep olur ve alevlenmelerin sıklığını azaltır. Tezacaftor da lumacaftor gibi KFTR geçişini düzenler (115).

Oral olarak tezacaftor günde 1 defa 100 mg, ivacaftor ise 150 mg günde 2 defa alınmalıdır (108). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve CYP-3A inhibitörleri alan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır (116).

2.5.1.2 Bronkodilatörler

Pürülan balgamın sebep olduğu mukus tıkaçları, havayollarında bronşektazi ve inflamasyona bağlı gelişen incelmeye, havayolları harabiyeti ve hava yolu obstrüksiyonuna neden olur. Bazı KF hastalarında astım benzeri havayolu hiperreaktivitesi gelişebilir. Daha hafif akciğer hastalığı olan KF hastalarında bronkodilatör sonrası FEV₁ artışı gelişebilir. Ağır akciğer hastalığı olanlarda ise bronkodilatör uygulaması sonrası FEV₁ artışı görülmeyebilir (117).

İnhale beta-2 reseptör agonistleri; hayat kalitesi, FEV₁ artışı ve alevlenme sıklığına etkisi ile ilgili yeterli kanıt yoktur. 3 durumda kullanımı önerilir;

1- Fizyoterapiden önce

2- İnhale antibiyotik, DNAaz ve hipertonic salin öncesi (bronkokonstrüksiyonu önlemek için)

3- Kanıtlanmış havayolu hiperreaktivitesi olan hastalarda, kurtarıcı tedavi olarak.

Kısa etkili antimuskarinik olan ipratropium uygulamasının da hastalara kısa dönemli rahatlatıcı etkisi vardır.

2.5.1.3 Sekresyon Temizleme

Visköz balgamın temizlenmesi KF hastalarının en ciddi sorunlarından biridir. Koyu kıvamlı mukus varlığı hastaların akciğerlerini enfeksiyona yatkın hale getirir. Balgamın uzaklaştırılması akciğeri inhalasyon yolu ile bulaşabilecek bakterilere karşı korur.

Solunum yollarında içeriğindeki sıvı miktarı azalmış ve katılaşmış olan mukusun olduğu yere göç eden nötrofiller parçalandıktan sonra filamentöz aktin (f-aktin) ve deoksiribonükleik asit (DNA) ortama çıkar. KF hastalarının balgam yapısı diğer hastalardan farklıdır ve balgamda f-aktin ve DNA miktarı fazlayken müsin miktarı daha azdır. Bu sebeple diğer hastalarda kullanılan ve musini hedef alan mukolitikler KF’li hastalarda etkili olamayabilir (118). KF’li hastalarda kullanılan mukolitikler; Dornaz alfa (Rekombinan insan DNAaz) ve hipertonic salindir.

Dornaz alfa (rekombinan insan DNAaz), hastaların balgamlarında bulunan ve nekroze nötrofillerden salınan serbest DNA’yı yıkar. Solunum yollarındaki sekresyonları daha yumuşak kıvama getirir ve atılmasını kolaylaştırır. Solunum yollarında meydana gelebilecek ve pulmoner fonksiyonlarda gerilemeye sebep olan enfeksiyonların sayı ve ağırlıklarını azaltır; akciğer fonksiyonlarını korur (119).

Aerosol şeklindedir ve 2.5 mL solusyon içinde 2.5 mg olarak bulunur. Jet nebulizatörle verilmelidir. Günde 1 defa yapılmaktadır fakat gūnaşırı yapılmasının etki açısından farklı olmadığı gösterildiği çalışma da vardır (120).

Dornaz alfa, FEV₁’de artışa, sekresyonların atılarak alevlenmelerin azalmasına, solunum yollarındaki nötrofillerin uzaklaştırılarak inflamasyonun azalmasına neden olmaktadır (121). Ayrıca balgam içeriğindeki DNA miktarını azaltarak tobramisin inhaler tedavisinin etkisinin artırılmasına yol açmaktadır (122).

Ses kısıklığı, farenjit, larenjit, konjunktivit ve cilt döküntüsü sık görülen yan etkilerindedir. Ayrıca hemoptizi, göğüs ağrısı, öksürükte artış, nefes darlığı ve sinüzit de görülebilen yan etkilerindedir.

Hipertonik salin inhalasyonu; katılaşmış mukusun sıvı içeriğini artırarak kolay atılmasını sağlar. Günde iki kez uygulanır. %3 lük balgam indüksiyonunda, % 6-7 lik olarak ise fizyoterapi amaçlı kullanılmaktadır (123-125). Yan etki olarak öksürük ve bronkospazm görülmektedir ve uygulanmadan önce bronkodilatör verilmesi önerilir (124).

Mukoilitik tedavi olarak dornaz alfa ve hipertonic salinin kullanılması planlanan hastalarda; beta-2 agonist inhalasyonunu takiben ikinci sırada hipertonic salin verilmesi, ardından fizyoterapi ve dornaz alfa verilmesi ve son olarak da varsa inhale antibiyotik alması önerilir (125). İnhaler tedaviler karıştırılmadan teker teker uygulanmalıdır.

2.5.1.4 Solunum Fizyoterapisi ve Egzersiz

KF'li hastalarda solunum fizyoterapisinin amacı, koyulaşmış kıvamlı balgamın uzaklaştırılarak havayolu tıkanıklığı ve direncini azaltmak, solunuma destek olan kasların güçlenmesini sağlayarak ventilasyon ve egzersiz kapasitesini arttırmak ve solunum fonksiyonlarının kaybına engel olmaktır (126). Fizyoterapi yöntemleri; postüral drenaj ve perküsyon, aktif solunum teknikleri döngüsü, otojenik drenaj, pozitif ekspiratuvar basınç (PEP), havayoları ossilatörleri (flutter, acapella), yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu (vest) ve egzersizdir. 1950'li yıllarda postüral drenaj ve perküsyon ile fizyoterapi uygulanmasına başlanmıştır. Günümüzdeyse hastanın ikinci kişiye ihtiyacı kalmadan yapabileceği teknikler önem kazanmaktadır. Bu yöntemler otojenik drenaj, huffing ve öksürme ile aktif solunum teknikleri döngüsüdür (127-129).

Aerobik egzersiz, solunum yollarının açılıp kapanmasını sağlayarak sekresyon atılımına destek olur ve ventilasyonu güçlendirir. Solunum fizyoterapi tekniklerine destek olarak yapılabilir (130).

2.5.1.5 Anti-inflamatuar Tedavi

Atrmış nötrofilik havayolu inflamasyonuna sekonder semptom ve kötüleşmelerin kontrolü açısından anti-inflamatuar tedavi önemlidir. Oral kortikosteroid, inhaler kortikosteroid ve kromolin kullanımı rutin olarak önerilmemektedir.

Makrolid antibiyotikler hem bakterisidal etkileri hem de anti-inflamatuar etkileri dolayısıyla kullanılmaktadır. 40 kilogramdan ağır hastalarda haftada 3 gün, günde 500 mg olacak şekilde azitromisin kullanımı uygundur. 6 ay süre ile azitromisin tedavisi

FEV₁'de düşüşü ve alevlenme sıklığını azaltmaktadır (131). Tedavi yan etkisi olarak gastrointestinal rahatsızlık, kolestaz, sarılık ve karaciğer enzim artışı görülebilir.

Azitromisin başlanması planlanan hastalara, balgamda non-tüberküloz mikobakteri taraması yapılması, kültürün negatif olduğunun görüldükten sonra başlanması önerilir. Makrolidler non-tüberküloz mikobakterinin çoklu ilaç tedavisinde kullanılan önemli bir ajandır ve balgamda üreme olması halinde tekli makrolid verilmesi bu grup ilaçlara dirençli suşlar gelişmesine yol açabilir (132).

2.5.1.6 Aşılama

Tüm KF tanılı hastalar yıllık influenza aşıları ve ömür boyu koruma sağlayacak şekilde pnömokok aşılarını olmalıdır.

2.5.1.7 Akciğer Nakli

Kistik fibrozis tedavisi gün geçtikçe ilerlemekle beraber halen ilerleyen hastalığa bağlı solunum yetmezliği gelişmektedir. İlerleyici akciğer hastalıklarında olduğu gibi KF'de de akciğer nakli bir tedavi seçeneğidir (133). KF'li hasta grubunda tek akciğer nakli eski akciğerin yeni akciğer için bir enfeksiyon kaynağı olacağı düşünülerek önerilmemektedir (134). Nakil olmadığı takdirde 5 yıllık beklenen survisi %30'un altında olan hastalarda akciğer naklinin hayatı uzatması beklenmektedir (135).

- FEV₁'in beklenen değerin %30'unun altına inmesi ve FEV₁'de hızlı düşüş,
- 6 dakika yürüme mesafesinin 400 metrenin altına inmesi,
- Pulmoner hipertansiyon,
- Tekrarlayan pnömotoraks,
- Embolizasyonlara rağmen hayatı tehdit eden hemoptizi,
- Mekanik ventilasyon gerektiren alevlenme,
- Beslenme desteğine rağmen kilo kaybı

gelişen hastalar akciğer nakil merkezine yönlendirilmelidir (136).

Genel akciğer nakli kontrendikasyonları dışında, KF hastalarında kronik Burkholderia Cepacia varlığı, Mycobacterium Absessus enfeksiyonu ve çoğul ilaç dirençli Pseudomonas Aeruginosa varlığı klinik gidişe negatif etkisi olması sebebiyle birçok merkezde nakil için kontrendikasyon oluşturur (137,138). Ayrıca KF'ye özel kontrendikasyonlardan diğeri semptomatik osteoporoz varlığıdır ve KF'li hastaların osteoporozlarının erken dönemde tesbit edilerek tedavi edilmesi önem taşımaktadır (139).

Başarılı akciğer nakli sonucu erişkin hastalarda beklenen yaşam ortalama 8.5 yıl uzamaktadır. Bu rakam, diğerk hastalıklar için yapılan nakillere göre daha uzun bir süredir (140).

Akciğer nakli, hastaların ekstrapulmoner tutulumlarına etkisizdir. Ayrıca nakil sonrası kullanılan takrolimus ve glukokortikoid tedavileri diabetin kontrolünü, siklosporin ise gastrointestinal şikayetleri arttırabilir. Ayrıca glukokortikoid tedavi osteoporozu derinleştirebilir (108).

2.5.2 Gastrointestinal Sistem Tedavisi

2.5.2.1 Pankreas Yetmezliği Tedavisi

Pankreas yetmezliğinin ana tedavisini pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) oluşturur. Amilaz, lipaz ve proteaz enzimlerini içeren preparatlar alkali pH'ta çözünebilen bir materyal ile kaplanarak mide asidinden korunur ve duodenumda çözünerek enzimler salınır (141). PERT ile hastaların dışkılama sıklığında ve fekal yağ atılımında azalma saptanmıştır (142).

PERT dozu ayarlaması lipaz miktarına göre yapılmakta olup erişkin hastalarda dozaj vücut ağırlığına göre ana öğün başına 500 ünite/kg ve ara öğün başına ise 250/ünite/kg olarak önerilmekteyse de gereklilik halinde 2500 ünite/kg' a kadar

arttırılabilir (108). Dozun arttırılmasına rağmen yanıt alınmadığı durumlarda gastrik asidi inhibe etmek amaçlı proton pompa inhibitörleri veya histamin 2 reseptör antagonistleri tedaviye eklenebilir (143).

PERT maksimum dozunun öğün başı 2500 ünite/kg ve günlük 10000 ünite/kg olarak sınırlanması öncesinde hastalarda yüksek doz PERT alımına sekonder fibrozan kolonopati görülmekteydi, güncel doz sınırlaması sonrasında bu yan etkinin görülme sıklığı azalmıştır (144).

2.5.2.2 Hepatobiliyer Hastalık Tedavisi

Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı (KFİKH) olan hastaların beslenmesi önemli bir konudur. Bu hastalarda enerji ihtiyacı artmıştır ve günlük almaları gereken kalorinin % 150 sinin almak üzere beslenmelerinin düzenlenmesi gereklidir. Safra asitlerinin salınımındaki yetersizliğe de sekonder olarak yağda çözünen vitamin eksikliği görülebilir. Bu hastalarda malnütrisyonu engellemek için -diabet yatkınlıkları oldukları da göz önünde bulundurularak- karbonhidrattan fakir proteinden zengin beslenmeleri gerekmektedir (145).

Bu hastaların hepatotoksisiteye sebep olacak alkol ve ilaçlardan uzak durması, özofagus varisleri olan hastalarında ek olarak kanamayı arttıracak tedavilerden kaçınılması hatırlanmalıdır (36).

Ursodeoksikolik asit (UDKA) barsakta kenodeoksikolik asitin 7β epimerizasyonu sonucu oluşan bir safra asididir . Sitotoksik asitlerin yerine geçerek safra yollarında bikarbonat salınımını arttırır. Bu etkilerle hepatosit koruyucu ve anti-inflamatuar özellikleri vardır (146). UDKA'nın sadece kolestaz ve/veya fibrozisi olan hastalara verilmesi ya da KFİKH olan tüm hastalara verilmesi konusunda net bir konsensus yoktur ve bu konuda uzman görüşü düzeyinde yayınlar vardır (145).

Portal hipertansiyon gelişmiş erişkin hastalarda üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak varis saptanması durumunda profilaktik olarak bant ligasyonu

yapılması önerilmektedir (147). KF dışı özofagus varisi olan hastalara uygulanan beta adrenerjik blokerler KF'li erişkin hastalarda bronkokonstriksiyona sebep olduğu için kullanılmamaktadır. Bant ligasyonu kanama kontrolü sağlanamayan hastalar için transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) bir diğer tedavi seçeneğidir (148).

- Kontrol altına alınamayan varis kanaması
- Portopulmoner hipertansiyon
- Hepatopulmoner sendrom
- Asit ve sarılık
- Son dönem karaciğer yetmezliği

durumlarında hastalar karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir (145).

2.5.3 Beslenme

KF'de malabsorbsiyon, iştahsızlık ve artmış enerji ihtiyacı sebebiyle büyüme ve gelişim bozulmuştur. Beslenmenin ve alınan kalorinin optimize edilmesi; hayat kalitesinin artışı, solunum fonksiyonlarının gelişimi ve yaşam beklentisinin uzaması açısından önemlidir.

Ekzokrin pankreas enzimi salınım yetersizliği; yağ ve yağda eriyen vitaminlerin (A,D,E ve K vitaminleri) geri emilimini azaltır. Ayrıca, KF ilişkili karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, ince barsak bakteriyel aşırı çoğalması, GÖR ve kabızlık gibi durumlar beslenme ve emilim bozukluğuna sebep olur. Kronik akciğer enfeksiyonunun sebep olduğu artmış solunum işi ve artmış enerji gereksinimi, kronik enfeksiyon ve enflamasyonun sebep olduğu iştah azalması ile artmış katabolizma gibi faktörler de bu hastaların beslenme düzenlenmesinde değerlendirilmelidir (149).

Büyüme ve VKİ; beslenmenin önemli ölçütleridir. Çocuklarda hedef vücut kitle indeksi (VKİ) değeri 50 ile 85 persantil arasındadır. Erişkin kadınlarda VKİ'nin 22 kg/m² erkeklerde ise 23 kg/m²'nin üzerinde olması hedeflenmektedir (150).

Hastaların, kemik hastalığı, KF ilişkili DM, KF ilişkili karaciğer hastalığı, SİBO ve pankreatit gibi komorbiditeler açısından değerlendirilmesi önemlidir. Bu konular daha önceki başlıklarda ele alınmıştır.

Günlük kalori ihtiyacı, hastadan hastaya değişmektedir. Bazı hastaların sağlıklı bireylerin alması gereken kalorisinin %150'sini alması gerekirken bazı hastaların ise sağlıklı bireyler kadar alması yeterli olmaktadır. Her hastanın kalori ihtiyacının özel olarak belirlenmesi gerektiğinin vurgulandığı çalışmalar mevcuttur (151,152). Tüm hastaların ve yakınlarının yüksek enerjili ve protein ağırlıklı beslenme konusunda eğitilmeleri gerekmektedir. Enerji alımının yetersiz olduğu hastalarda, yüksek kalori ve protein içerikli mamalar önerilmektedir (153). Bu destekleyici mamaların beklenen faydayı sağlaması için, hastalara bunun normal gıdalar için yerine koyma amaçlı olmayıp ek olarak kullanılması amaçlı olduğu belirtilmelidir (154).

Yağ ve yağda çözünen A,D,E ve K vitaminlerinin emilim bozulması sebebiyle bu vitamin eksiklikleri görülebilmektedir. A vitamini eksikliği sık görülmemekte ve uzun süreli A vitamini tedavisi toksisiteye yol açarak, karaciğer yetmezliği ve kemik kaybına sebep olabilir (155). KF'li bireylerin sağlıklı bireylerin günlük ihtiyacının 20 katı kadar E vitamini replasman tedavisi alması gerekmektedir (156). Vitamin K replasmanı, erişkinlerde haftalık 2,5-5 mg'lık olmalıdır (157). Erişkin hastalarda önerilen D vitamini replasmanı günlük 800-2000 IU'dur. Hedeflenen düzey 30-60 ng/mL'dir (158).

Oral alımın yetersiz olduğu, VKİ düşüşünün hızlı olduğu hastalara, tüp beslenme yöntemine geçilmelidir. Çocuk ve erişkin hastalardan oluşan bir çalışmada tüp ile beslenmenin ağırlık ve solunum fonksiyonunda gelişmeye sebep olduğu gösterilmiştir (159). Tüp beslenme, KF'li hastalarda cerrahi veya endoskopik olarak yerleştirilebilen gastrostomi tüpü ile olmaktadır. Nazogastrik tüpler KF'li hastalarda öksürük ve nazal polip sebebiyle tercih edilmez.

Parenteral nutrisyon, beslenmenin sindirim sisteminin beslenmeyi sağlamak için uygun olmadığı, nakil sonrası veya gastrointestinal cerrahi sonrası dönemlerde tercih

edilmelidir. Hastalara parenteral nutrisyon desteğinin, kilo kazandırmakla beraber sepsis riskinin arttığını gösteren bir çalışma mevcuttur (160).



3. ARAÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (09.2016.341) tarafından onaylandıktan sonra Marmara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

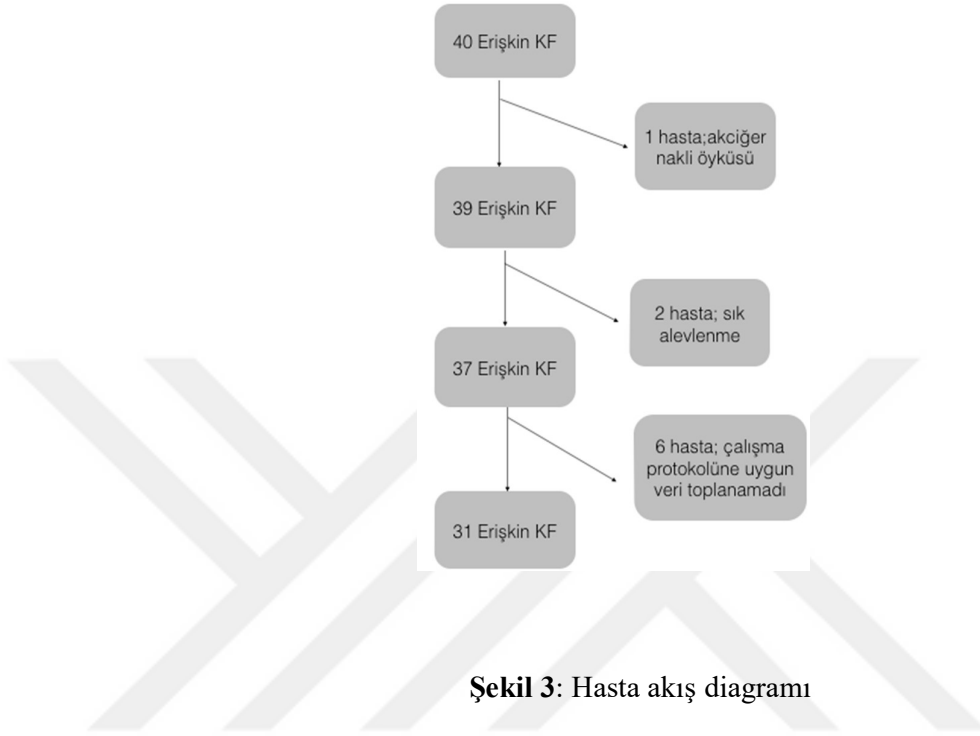
Çalışmaya Eylül 2017- Nisan 2018 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvuran 18 yaş üstü 40 kistik fibrozis (KF) tanılı hasta değerlendirmeye alınmış, yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra dahil edilmiştir. Akciğer nakli öyküsü olan bir hasta dışlanarak 39 hastanın ancak 31'i çalışmayı tamamlayabilmiştir (Şekil 3).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- Kistik Fibrozis tanılı olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Son 4 hafta içinde akut alevlenme geçirmiş olmak
- Akciğer veya karaciğer nakli geçirmiş olmak
- Gebelik



3.2 Çalışma Tasarımı

Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışma tasarımı anlatıldıktan sonra sözlü ve yazılı onamları alındı. Hastalığın tanısı konulduktan sonra geçen süre kaydedildi. Medeni durum ve çalışma durumları (okuyor, çalışıyor, çalışmıyor) olarak sosyal öyküleri alındı. Mevcut kullanmakta oldukları tedavileri, pankreatik enzim replasman tedavisi ve oral nutrisyon desteği kullanım durumları kaydedildi. Evde oksijen konsantratörü ve non-invaziv mekanik ventilatör (NIMV) öyküleri alındı. Genel fizik muayeneleri yapıldıktan sonra kistik fibrozise sekonder diabetes mellitus durumları ve gastrointestinal tutulumları değerlendirildi. Radyolojik incelemeleri tekrar gözden geçirildi.

Son 1 ay içinde vermiş oldukları balgam piyojen kültür sonuçları ve rutin olarak vermiş oldukları hemoglobin, hemoglobin A1c, 25 hidroksi D vitamini (25-OH D

vitamini) ve total IgE değerleri kaydedildi. Solunum fonksiyon testleri tekrarlandı. Son bir yıl içindeki total alevlenme sayısı, hastaneye yatışı sayıları hesaplandı.

Modifiye Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası Türkçe çevirisi, MF07-01 Çalışması Yaşam Kalitesi (SF36) formu, Adölesan ve Erişkinler için (14 yaş ve üzeri) Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi (CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised)) ve Hastane Anksiyete/Depresyon Ölçeği (HADS) formları dolduruldu. El dinamometresi ile kas gücü ölçümü yapıldı ve 6 dakika yürüme testi uygulandı. Yağsız kas kitlesi ölçümleri yapıldı. Hastalara fizik tedavi uzmanı tarafından elektromiyografi (EMG) yapıldı, ultrasonografik rektus femoris kas kalınlıkları ölçüldü. Uzman radyolog tarafından diafram ultrasonografisi yapıldı.

3.3 Değerlendirilen Parametreler

3.3.1 Modifiye Medikal Research Council (mMRC) Dispne Skalası

Bu skorlarma hastaların dispne derecesi ve dispne algılarını değerlendirmede kullanılır. 1940 yılında kömür işçileri solunum sorunlarını değerlendirmek amacıyla Fletcher ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 0 ile 4 arasında derecelerle günlük hayattaki nefes darlığını değerlendirir. Artmış mMRC skoru, artmış dispne algısı anlamını taşır(Tablo 2), (161).

Tablo 2: mMRC Dispne Skalası

Derece 0	Nefes darlığı yok.
Derece 1	Yokuş çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı olması
Derece 2	Düz zeminde nefes darlığı nedeniyle kendi yaşlarına göre daha yavaş hareket etme ya da düz zeminde normal hızla yürürken durmak zorunda kalması
Derece 3	Düz zeminde 100 m veya birkaç dakika yürüdüktan sonra durmak zorunda kalması
Derece 4	Eve bağımlı olmak ve giyinmek gibi aktiviteler sırasında nefes darlığı olması

3.3.2 Vücut Kitle İndeksi ve Yağsız Kas Kitle İndeksi Ölçümü

Hastaların boy ölçümleri çıplak ayakla dik ayakta dururken derin inspiriyum yaptırılarak başın en üst seviyesi ile yer arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı. Üzerlerinde günlük hafif giysileri olan hastalar Tanita BC 418 markalı vücut analiz baskülüne çıplak ayakla çıkarıldı. Total vücut kitle, yağsız kas kitle ve yağ oranları (total vücut yağ yüzdesi) cihaz tarafından hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlığın boyun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı. Yağsız kas kitle indeksi (YKKİ) ise yağsız kas kitesinin boyun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı.

3.3.3 Serum Değerleri

Polikliniğe başvuruları sırasında alınan hemoglobin (g/dL), hemoglobin A1c (%), 25-OH D vitamini (ng/mL) ve total IgE (IU/mL) değerleri kaydedildi.

3.3.4 Spirometri (Solunum Fonksiyon Testi)

Hastaların solunum fonksiyon testleri hastanemiz solunum fonksiyon testi laboratuvarında gerçekleştirildi. Amerikan Toraks Derneği (ATS) kriterlerine uygun olarak MIR Spirolab II (Medical International Research, Roma, İtalya; Seri no: 149491103403) marka akım duyarlı spirometri cihazı ile eğitimli hemşireler tarafından yapıldı. 3 kez tekrar edilen testte en yüksek değerler kaydedildi (162,163).

3.3.5 Altı Dakika Yürüme Testi

Hastaların fizyolojik değerlendirilmesi ve egzersiz kapasitelerinin ölçülmesi için altı dakika yürüme mesafeleri ölçüldü. 30 metrelik kesintisiz bir koridora 3 metrede bir işaret konularak hastalara test öncesi testin talimatları okundu. Üzerlerinde uygun ayakkabı ve kıyafet olan hastalara süre içinde yürüyebilecekleri en fazla mesafeyi yürümeleri söylendi. Test öncesi ve sonrasında hastaların oksihemoglobin saturasyonları,

tansiyon ve nabızları, test sonrasında da yürünen mesafe metre cinsinden kaydedildi. Test sırasında zorlanmaları halinde oturmadan dinlenmelerine izin verildi (164).

3.3.6 Elektromiyografi

Elektrofizyolojik inceleme için Marmara Üniversitesi Hastanesi Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda bulunan Medtronic-Keypoint Portable elektromiyogram cihazı kullanıldı. Hastaların üst ve alt ekstremitelerinden motor ve duyu sinir iletim çalışmaları yapıldı. Üst ekstremitede median ve ulnar sinirin motor ve duyu sinir iletim çalışmaları yapıldı. Alt ekstremitede tibial ve peroneal sinirin motor, sural sinirin duyu iletim çalışmaları yapıldı.

Motor çalışma için cihaz ayarları şu şekilde belirlendi:

- Duyarlılık : 55mV
- Filtreler 20 Hz ile 10 kHz
- Uyarı süresi: 0.1 ms
- Uyarı frekansı: 1Hz

Duyusal çalışma için cihaz ayarları:

- Duyarlılık: 120 mikrovolt
- Filtreler 20 Hz ile 2 KhZ
- Uyarı süresi: 0.1 ms
- Uyarı frekansı: 1 Hz

3.3.7 El Dinamometrisi

El kavrama gücü ölçümlerinde 100 kg'ye kadar kuvveti ölçen Jamar el dinamometresi kullanılmıştır. Hastaların kolu düz ve omuzdan 10-15 derecelik açı yapacak şekilde ayarlanarak pençe kuvveti ölçümü yapılmıştır. Ölçüm her iki elle de üçer defa yapılmış olup dominant elin üç değerinin ortalaması değerlendirmeye alınmıştır.

3.3.8 Rektus Femoris Kası Ultrasonografik Ölçümü

Ultrasonografik değerlendirime GE Logic P5 cihazı ile 10-13 Hz aralığında lineer pron ile B modu kullanılarak yapıldı. Daha önce tanımlanan teknikler ile femurun trokanter majörü ile patella arasındaki mesafe ölçülerek bu mesafenin yarısından kesitsel olarak rektus femoris kas kalınlığı ölçüldü (165). Her hastada aynı klinisyen 3 ayrı ölçüm yaptı. Değerlerin ortalaması alınarak son analizde kullanıldı.

3.3.9 Diafram Ultrasonografisi

Uzman radyolog tarafından tüm hastalara sırt üstü pozisyonda B-mod ultrasonografi yapıldı. Değerlendirme Logiq E9 (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) marka, 9-15MHz'lik lineer transducer ile yapıldı. Transducer, 9. interkostal aralıkta sekizinci ve onuncun kaburgaya dik olarak yerleştirildi, ön ve midaksiller çizgi arasında, kostofrenik sinisterden 0,5-2 cm aşağıda diafram görüldü.

Diaframatik plevra ve peritondan oluşan 2 paralel ekojen çizgi arasında, diafram kas hipoeoik olarak tespit edildi. Kalınlık, hiperekoik çizgiler arasından ölçüldü. Hastaya spontan olarak nefes alıp vermesi söylendi (166). Diafram kalınlığı en az 3 fotoğrafı alınarak değerlendirildi. İncipiryum ve ekspiryum sonunda kalınlıkları kaydedildi. Kalınlık değerlendirilmesi için bu 3 değerın ortalaması alındı.

Ortalama incipiryum sonu ve ekspiryum sonu değerler aşağıdaki formüle konularak diaframın iki durum arasındaki farkı kalınlaşma fraksiyonu olarak ölçüldü:

$$\% \text{ Kalınlaşma Fraksiyonu} = \frac{(\text{İncipiryum sonu kalınlık}) - (\text{Ekspiryum sonu kalınlık})}{(\text{Ekspiryum Sonu Kalınlık})} \times 100$$

3.3.10 Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HADS)

Zigmond ve Snaith tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir. Birinci basamak sağlık hizmetine başvuran ve fiziksel hastalıkları olan bireylerin anksiyete ve depresyon riskini belirleyip varsa düzeyini ve şiddetini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (167).

Ondört sorudan oluşmaktadır. Tek sayılardan oluşan yedi soru anksiyeteyi, çift sayılardan oluşan yedi soru ise depresyonu ölçmektedir (Ek 1). Dörtlü likert tipi bir ölçektir. 1997 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve anksiyete alt ölçeği (HADS-A) için kesme puanı 10, depresyon alt ölçeği (HADS-D) içinse 7 olarak bulunmuştur (168).

3.3.11 Yaşam Kalitesi Anketleri

3.3.11.1 MF07-01 Çalışması Yaşam Kalitesi Kısa Formu (Short Form 36-SF36)

Genel yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Rand Corporation tarafından geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur (169) (Ek 2). Türkçe'ye çevrilerek güvenilirliği ve geçerliliği saptanmıştır (170). SF-36 çok amaçlı, 36 başlıktan oluşan ve sağlıkla ilgili sekiz fonksiyonel durumun (fiziksel fonksiyon, fiziksel sağlık durumu nedeniyle kısıtlanma, vücut ağrıları, genel sağlık algılama durumu, canlılık, sosyal fonksiyonlar, emosyonel duruma bağlı kısıtlılık ve mental sağlık durumu) değerlendirilmesinde kullanılan ve kişinin öz değerlendirmesine dayalı ankettir. Bazı maddeler dışında değerlendirme son 4 hafta göz önünde bulundurularak Likert tipi analiz yapılmaktadır. Alt ölçeklere göre sağlık durumu 0 ile 100 arasında değerlendirilmekte ve 0 kötü durumu 100 ise en iyi durumu ifade etmektedir. Ancak akciğer hastaları ve KF hastalarına özellikli değildir.

3.3.11.2 Revize Kistik Fibrozis Anketi (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised)

Cystic Fibrosis Questionnaire- Revised (CFQ-R); B Henry ve arkadaşları tarafından 2003 yılında Fransızca olarak geliştirilmiş ve Quittner ve arkadaşları tarafından İngilizce'ye çevrilmiştir (171,172). İki adet çocuk hastaları ve onların ebeveynlerini, bir adet de 14 yaş üstü hastaları değerlendirmek için olmak üzere 3 tipi mevcuttur. Çalışmamızda 14 yaş üzeri için olan, güvenilirlik ve geçerliliği test edilmiş

Türkçe tercümesi kullanılmıştır (Ek 3). Anketin dokuz hayat kalitesi (fiziksel, rol/okul, canlılık, sosyal, vücut görüntüsü, yeme, tedavi engeli, sağlık algısı); üç de semptom skalası (ağrı, solunum ve sindirim) olmak üzere toplam oniki adet alt başlığı vardır. Her soru Likert tipi skorlama ile 4 üzerinden skorlanmaktadır. Her alt başlık için skorlama 0 ile 100 arasında olup 0 en düşük kalite, 100 ise en yüksek kalite skorudur.

3.4 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 23.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama standart sapma olarak verilmiştir. Çalışmamızda kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve dört gözlü tablolarda beklenen değer sayısı 5'in altında olan durumlarda Fisher Exact testi kullanılmıştır. İkili grupların sürekli değişkenlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde t-testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney-U testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren verilerin korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyenler için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Akut atak, hastane yatış, kas gücü, kas kalınlığı ve diafram ile anlamlı korelasyon saptadığımız değişkenler için multivaryant Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır. Bütün analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak alınmıştır.

4. BULGULAR ve SONUÇLAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya Eylül 2017- Nisan 2018 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 31 KF tanılı erişkin hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 31 hastanın 16 tanesi kadın (%52) ve 15 tanesi erkek (%48) idi. Ortalama yaş $24,6 \pm 5,1$ (18-42 yaş) olarak saptandı. Kadın ve erkek hastalar arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu. Hastalık süresi ortalama $18,6 \pm 7,5$ yıldır (Tablo 3). Kadın ve erkekler arasında yaş, hastalık süresi, VKİ, SFT değerleri, vitamin D, total IgE, son yıl içinde hastane yatışı ve total alevlenme sayıları ve 6 DYT açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sosyoekonomik olarak değerlendirildiğinde; 1 hasta (%3) ilköğretim mezunu, 17 hasta (%55) lise mezunu ve 13 hasta ise (%42) üniversite mezunuydu. 10 hasta (%32) çalışmıyor, 12 hasta (%39) öğrenci, 9'u (%29) çalışıyordu. 25 hasta (%81) bekar, 6 hasta ise evliydi.

4.2 Fizyolojik Özellikler

Hastalarımızın çoğunun mMRC dispne skalası 1. ve 2. derece idi. 7 hastanın (%23) ise 3. derecedeydi.

Hastaların hiçbiri oksijen konsantratörü veya non-invazif mekanik ventilatör kullanmıyordu. Tüm hastaların 6 dakika yürüme testi (6DYT) oda havasında yapıldı. Ortalama yürünen mesafe $427,5 \pm 31,1$ metreydi (min-maks:378-539 m). Test sırasında desatüre olan hasta yoktu (Tablo 3).

Son bir yıl içinde hastane yatış sayısı ortanca değeri 0,00'dı (min-maks: 0,0-2,0) (Tablo 3). 16 hastanın (%52) son bir yıl içinde hastane yatış öyküsü yoktu. Son yıl içinde,

12 hastanın bir, 3 hastanın ise iki defa hastane yatışı öyküsü mevcuttu.

Son bir yıl içinde yaşanan ortalama total alevlenme sayısı (poliklinikten antibiyotik kullanımı ve yatarak hastanede intravenöz antibiyotik kullanımı sayısı toplamı) ortanca 2,00 (min-maks: 2,0-6,0) olarak bulundu (Tablo 2) 15 hastanın (%48) total alevlenme sayısı ikinin altında, 16 hastanın (%52) iki ve üzerindeydi.

4.3 Antropometrik Ölçümler

Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $20,6 \pm 3,1$ kg/m² idi (Tablo 3). 12 erkek hastanın (%80) VKİ değeri erişkin erkek KF hastaları için hedef değer olan 23 kg/m² 'nin altında saptandı. 12 kadın hastanın %75'i ise VKİ'si erişkin kadın KF hastaları için hedef değer (22 kg/m²) altındaydı.

Yağsız kas kitlesi indeksi(YKKİ) ortalaması $16,4 \pm 1,6$ kg/m² olarak hesaplandı (Tablo 3). Kadın hastaların YKKİ ortalaması ($15,7 \pm 1,3$ kg/m²) erkek hastalarinkine göre ($17,1 \pm 1,6$ kg/m²) istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (p=0,010).

Tüm hastaların ortalama yağ yüzdesi $17,6 \pm 8,3$ olarak bulundu (Tablo 3). Kadınların yağ yüzdesi (% $22,71 \pm 7,65$) erkeklerinkine göre (% $12,49 \pm 5,40$) anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,000).

Tüm hastalar oral yoldan besleniyordu, enteral veya parenteral beslenen hastamız yoktu. Tüm hastaların 17'si oral nutrisyon desteği alıyordu. Nutrisyon desteği alan hastaların VKİ değeri ($19,4 \pm 2,6$ kg/m²) almayalarinkine göre ($22,1 \pm 3,0$ kg/m²); istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0,013). Bu iki grup arasında yaş, hastalık süresi, YKKİ ve yağ yüzdesi açısından anlamlı fark saptanmadı.

4.4 Mikrobiyolojik Özellikler

24 hasta (%77) Pseudomonas Aeruginosa (P. Aeruginosa) ile kronik enfekteydi. 2 hasta inhaler tobramisin tedavisi almakta, 3 hasta inhaler kolistimetat tedavisi almakta ve 1 hasta ise aylık dönüşümlü olarak inhaler tobramisin ve kolistimetat tedavisi almaktaydı.

2 hastanın allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) tanısı, 1 hastanın balgamda Acinetobacter Baumanii ve Nocardia üremesi, 2 hastanın Metisilin Rezistan Staphylococcus Aureus (MRSA), 1 hastanın MRSA ve ABPA, 1 hastanın Mycobacterium Abscessus (M.Abscessus) enfeksiyonu ve 1 hastanın da M. Abscessus üremesi ile ABPA öyküsü vardı.

4.5 Spirometrik Özellikler

Solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde; FVC % beklenen ortalaması %63,2±18,8 (FVC:2,64±1,09 lt) , FEV₁/FVC ortalaması %70,9±12,9, FEV₁ beklenen %52,7±20,8 (FEV₁:1,84±0,84 lt) ve MMEF 25/75 beklenen % ortalaması % 34,0±22,3 olarak bulundu. 16 hastanın (%52) FEV₁ değeri beklenenin %50'sinin altındayken, 15 hastaninki (%48) beklenenin %50'si veya üzerindeydi. Bu iki grubun demografik verileri arasında anlamlı fark saptanmadı.

4.6 Serum Total IgE, Hemoglobin ve 25-OH D Vitamini Değerleri

Tüm hastaların serum total immunglobulin E (IgE) değerleri ortalaması 257,9±542,0 IU/mL olarak bulundu (Tablo 3). 'Total IgE<100 IU/mL' ve 'Total IgE≥100 IU/mL' olarak iki ayrı grup halinde değerlendirildiğinde gruplar arasında cinsiyet, yaş, hastalık süresi, VKİ, YKKİ, yağ oranı, SFT değerleri, hemoglobin, 6 DYT, son bir yıl içindeki hastane yatış sayısı, son bir yıl içindeki total alevlenme sayısı arasında anlamlı fark yoktu. Ancak total IgE düzeyi düşük olan grubun serum 25-OH D vitamini düzeyi diğer gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,047).

Hastaların hemoglobin değeri ortalama $13,4 \pm 1,8$ g/dL olarak bulundu (Tablo 3). Kadın hastaların ortalama hemoglobin değeri $12,07 \pm 1,09$ g/dL, erkeklerin ise $14,77 \pm 1,30$ g/dL idi. 12 kadın hastanın (tüm kadın hastaların % 75'i) hemoglobin değeri anemi için sınır kabul edilen norm değer 13 g/dL'nin, 4 erkek hastanın (tüm erkek hastaların %27'si) hemoglobin değeri 14g/dL'nin altındaydı. Toplamda 16 hasta anemikti. Demir replasman tedavisi alan hasta yoktu.

Tüm hastaların 25-OH D vitamini değerleri ortalaması $22,1 \pm 12,7$ ng/mL idi (Tablo 3). 17 hastanın (%55) 25-OH D vitamini düzeyi eksiklik için sınır değer olan 20 ng/mL değerinin altındaydı. 25-OH D vitamin düzeyi 20 ng/mL veya üzerinde olan 14 hastadan 13'ü(%94) oral vitamin D desteği tedavisi almaktaydı. Vitamin D düzeyi 20 ng/mL altında olan hastaların ise sadece 6'sı (%35) oral vitamin desteği alıyordu.

Tablo 3: Tüm hastaların demografik, fizyolojik, antropometrik ve solunum fonksiyon testi değerleri

Hasta sayısı	31
K/E	16/15
Yaş (yıl)	24,6±5,1
Hastalık Süresi (yıl)	18,6±7,5
VKİ (kg/m ²)	20,6±3,1
YKKİ (kg/m ²)	16,4±1,6
Yağ yüzdesi (%)	17,6±8,3
mMRC dispne skalası	
1. derece	14
2. derece	10
3. derece	7
Hgb (g/dL)	13,4±1,8
25 OH D Vitamini (ng/mL)	22,1±12,7
Total IgE (IU/mL)	257,9±542,0
Hastane yatış/yıl	0,00 (0,0-2,0)
Total alevlenme/ yıl	2,00 (2,0-6,0)
6 DYT (m)	427,5±31,1
FEV ₁ /FVC (%)	70,9±12,9
FEV ₁ (%) beklenen	52,7±20,8
FEV ₁ (lt)	1,84±0,87
FVC (%) beklenen	63,2±18,8
FVC (lt)	2,64±1,09
MMEF 25/75 (%) beklenen	34,0±22,3

K: Kadın, E: Erkek, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, YKKİ: Yağsız Kas Kitle İndeksi, FEV₁: Forced expiratory Volume in 1 second (1. saniyede zorlu ekspiratuar volüm), FVC: Forced Vital Capacity (Zorlu Vital Kapasite), MMEF 25/75: Maximum Mid-Expiratory Flow (Ekspiryum ortasındaki maksimal akım), Hgb: Hemoglobin, 25-OH D vitamini: 25-Hidroksi D vitamini, total IgE: total İmmunglobulin E, 6 DYT: 6 Dakika Yürüme Testi

4.7 Komorbiditeler

20 hastada (%65) pankreas yetmezliği vardı ve hepsi pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) almaktaydı. Pankreas yetmezliği olan hastaların hastalık süresi ($20,9\pm6,5$ yıl), pankreas yetmezliği olmayan hastaların hastalık süresine göre ($14,4\pm4,5$ yıl) daha fazlaydı ($p=0,017$). Ayrıca pankreas yetmezliği olan grubun yağ oranı ($\%15,0\pm6,7$), pankreas yetmezliği olmayan grubunkine ($\% 23,2\pm9,0$) göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p=0,011$). Bu iki grup arasında yaş, hastalık süresi, VKİ, YKKİ ve spirometrik değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Hastaların 5'inde (%16) daha önceden konulmuş DM tanısı vardı. 5 hastanın hepsi de subkutan insülin tedavisi almaktaydı. DM tanılı 2, DM tanısı olmayan 11 hastanın hemoglobin A1c değeri $\% 6,00$ veya üzerindeydi.

4. 8 Ekstremitte Kas Gücü, Kas Kalınlığı Ve Diafram Değerlendirilmesi

Hastaların el kasları gücü el manometresi ile ölçüldü ve dominant elleriyle yapılan 3 sıkma kuvvetinin ortalaması alındı. Tüm hastaların ortalama değeri $24,50\pm9,20$ kg olarak bulundu.

Ultrasonografi ile sağ ve sol rektus femoristen ayrı ayrı üç ölçüm yapıldı. Sağ rektus femoris kalınlığı ölçümleri ortalaması $4,10\pm1,10$ cm, sol rektus femoris kalınlığı ortalaması $4,00\pm1,00$ cm olarak bulundu. Diafram inspiryum sonu kalınlığı ortalama değeri $2,94\pm0,63$ mm; kalınlaşma fraksiyonu ortalaması $\% 37,80\pm18,50$ olarak hesaplandı (Tablo 4).

Tüm hastaların elektromiyogramları yapıldı. Hastaların hepsinin üst ve alt ekstremitte duysal ve motor sinir iletimlerinin normal olduğu saptandı.

Tablo 4: Hastaların ekstremitte kas gücü, kas kalınlığı ve diafram değerlendirilmesi.

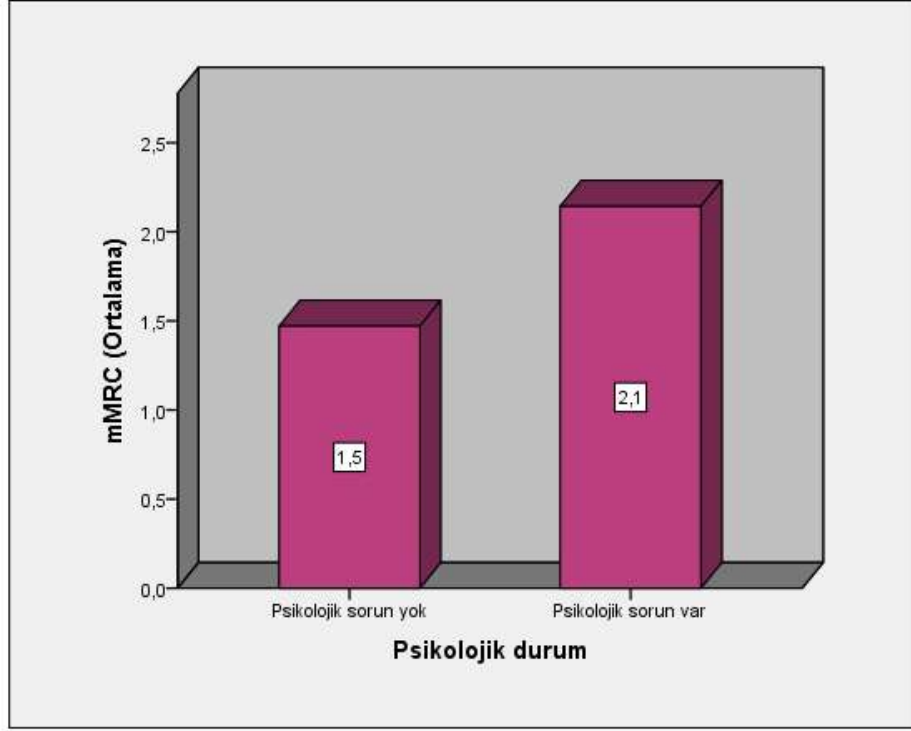
Değerlendirilen Parametre	Tüm hastalar (n=31)
El sıkma gücü(kg)	24,50±9,20
Sağ R.femoris (cm)	4,10±1,10
Sol R.femoris (cm)	4,00±1,00
Diafram inspiryum sonu kalınlığı (mm)	2,94±0,63
Diafram kalınlaşma fraksiyonu (%)	37,80±18,50

Sağ R. femoris (Sağ rectus femoris kası çapı 3 ölçüm ortalaması), Sol R.femoris (Sol rectus femoris kası çapı 3 ölçüm ortalaması)

4.9 Psikolojik Durum Değerlendirilmesi

Hastaların Hastane Anksiyete/Depresyon Skalası (HADS) puanları hesaplandı. Anksiyete skoru (HADS-A) 10 ve üzerinde olanlar anksiyete riskli grup, depresyon skoru (HADS-D) 7 ve üzerinde olan grup ise depresyon riskli grup olarak değerlendirildi. 4 hastada hem anksiyete hem de depresyon riski vardı. 5 hastada sadece anksiyete, 5 hastada ise sadece depresyon riski vardı. Anksiyete ve/veya depresyon riski olan toplam 14 hasta; psikolojik sorun riski olan grup olarak değerlendirmeye alındı. Bu grupta 7 kişi (%50) kadın, 7 kişi (% 50) erkekti.

Psikolojik sorun riski olan grupta 4 hastanın mMRC dispne skalası 1.derece, 4 hastanın skoru 2.derece, 6 hastanın ise 3.dereceydi. Psikolojik sorun riski olmayan grupta, 10 hastanın mMRC dispne skalası 1.derece, 6 hastanın 2.derece ve 1 hastanın da 3.derece idi. Psikolojik sorun riski olan grupta, mMRC skalası psikolojik sorun riski olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,046) (Şekil 4).



Şekil 4: Psikolojik sorun durumuna göre mMRC dereceleri (p=0,046).

4.10 Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi

Tüm hastalar, SF-36 ve KF'ye özel geliştirilmiş CFQ-R yaşam kalitesi anketini doldurdu. SF-36 anketinin 8 alt başlığı olan 'Fiziksel Fonksiyon' , 'Fiziksel Rol' , 'Duyusal Rol' , 'Vitalite', 'Ruhsal Sağlık', 'Ağrı' , 'Genel Sağlık' ve 'Sosyal Fonksiyon' alt başlık puanları yüz üzerinden hesaplandı.

Tüm hastaların puanlarına 0 kötü-100 en iyi olarak bakıldığında 8 başlıktan en yüksek puan 'Ağrı' başlığında idi (74,00±25,3). En düşük puan ortalaması ise 43,1±21,0 olarak hesaplandı ve 'Genel Sağlık' alt başlığının skoruydu (Tablo 5).

CFQ-R alt başlıkları değerlendirildiğinde, 'Yemek yemek için kendimi zorlamam gerekiyor' ve benzeri üç sorudan oluşan 'Yeme' fonksiyonunun puanı tüm alt başlıklar içinde en yüksek (77,5±27,8) olarak bulundu. 'Her gün tedavilerini uygulamak senin için ne kadar zor?' gibi iki sorudan oluşan 'Tedavi Engeli' puanı ise en düşük olanıydı (45,5±20,7) (Tablo 6).

Tablo 5: Tüm hastaların SF-36 yaşam kalitesi puanları

SF-36	Tüm hastalar (n=31)
Fiziksel fonksiyon	68,8±25,9
Fiziksel rol	64,5±39,1
Duygusal rol	67,7±39,9
Vitalite/Canlılık	60,8±23,8
Ruhsal sağlık	67,8±21,0
Ağrı	74,0±25,3
Genel sağlık	43,1±21,0
Sosyal fonksiyon	67,0±29,5
PCS	39,1±13,4
MCS	41,4±20,3

SF-36: Short Form (Kısa Form) 36, PCS: Physical Component Score (Fiziksel Bileşen Skoru), MCS: Mental Component Score (Zihinsel Bileşen Skoru), (0: En düşük, 100: En yüksek yaşam kalitesi)

Tablo 6: Tüm hastaların CFQ-R yaşam kalitesi puanları

CFQ-R	Tüm hastalar (n=31)
Fiziksel fonksiyon	56,7±23,8
Vitalite	55,0±24,2
Duygusal	67,1±27,1
Yeme	77,5±27,8
Tedavi Engeli	45,5±20,7
Sağlık Algısı	52,2±21,5
Sosyal	58,7±20,7
Vücut	70,0±27,0
Rol	67,6±24,2
Ağırlık	45,2±25,4
Solunum	49,2±18,7
Sindirim	75,1±18,8

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Yeniden Düzenlenmiş KF Anketi), (0: En düşük, 100: En yüksek yaşam kalitesi)

4.11 Ekstremitte Kas Gücü, Kas Kalınlığı Ve Diaframa Ait Ölçümleri

Etkileyen Faktörler

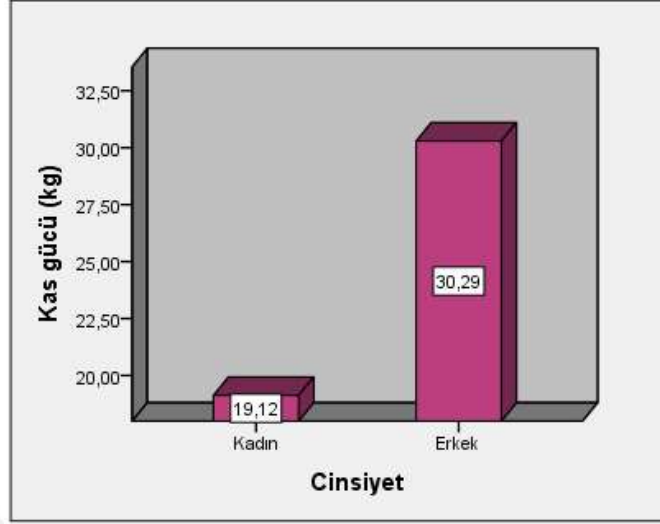
El dinamometresi ile el sıkma gücü, ultrasonografi ile sağ ve sol rektus femoris kası kalınlıkları ve ultrasonografi ile diafram kalınlaşma fraksiyonu ve inspiyum sonu kalınlığı ölçüldüğünde, bu parametreler ile

- cinsiyet,
- psikolojik sorun riski varlığı/yokluğu,
- FEV₁ değerinin ≥ 50 veya < 50 olması,
- IgE ≥ 100 IU/mL ve IgE < 100 IU/mL olması,
- son bir yılda hastane yatış varlığı/yokluğu,
- son bir yılda alevlenme sayısının ≥ 2 veya < 2 olması,
- pankreas yetmezliği varlığı/yokluğu,
- oral nutrisyon desteği kullanım varlığı/yokluğu,
- 25-OH D vitamini düzeylerinin ≥ 20 ng/mL veya < 20 ng/mL olması
- kronik P. Aeruginosa enfeksiyonu varlığı/yokluğu

ilişkileri incelendi.

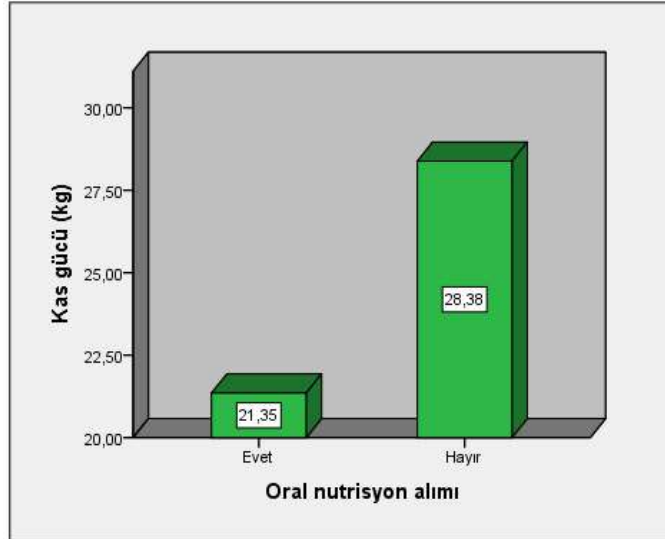
4.11.1 El Sıkma Gücünü Etkileyen Faktörler

Hastaların dominant elleriyle 3 defa el dinamometresini sıkmaları sonrasında alınan 3 değerın ortalaması hesaplandı ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadın hastaların ortalama el sıkma gücü (19,12±4,77 kg), erkeklerinkine göre (30,29±9,33 kg) belirgin olarak düşük saptandı (p=0,000), (Şekil 5). Oral nutrisyon desteği almayan hastaların el sıkma gücünün, alan hastaların el sıkma gücüne göre daha fazla olduğu gözlemlendi (p=0,031), (Tablo 7), (Şekil 6).

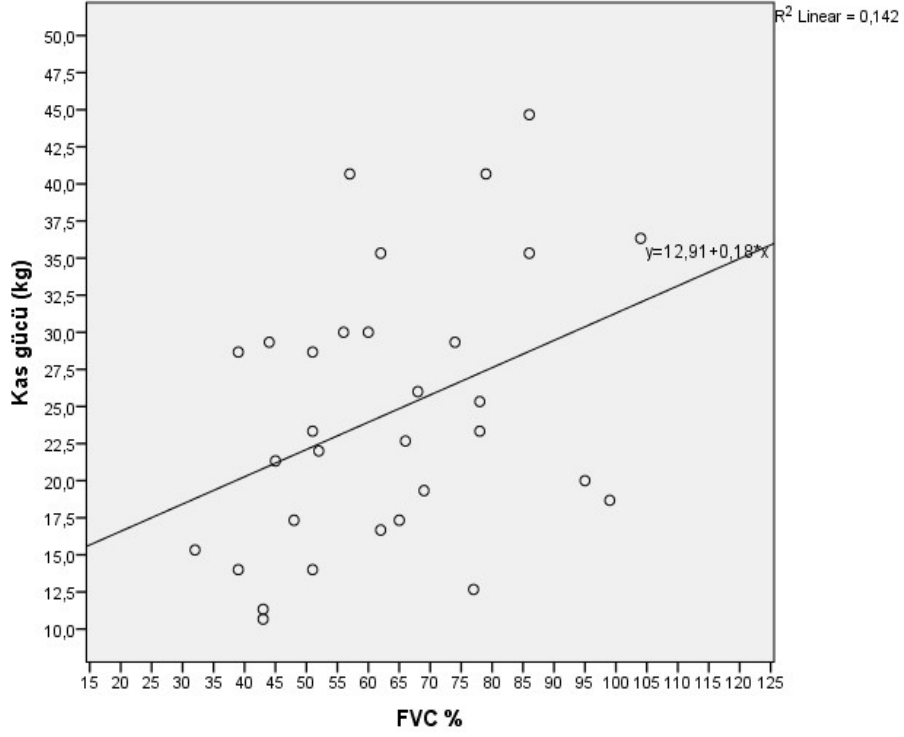


Şekil 5: Cinsiyete göre el sıkma gücü ortalamaları ($p=0,000$)

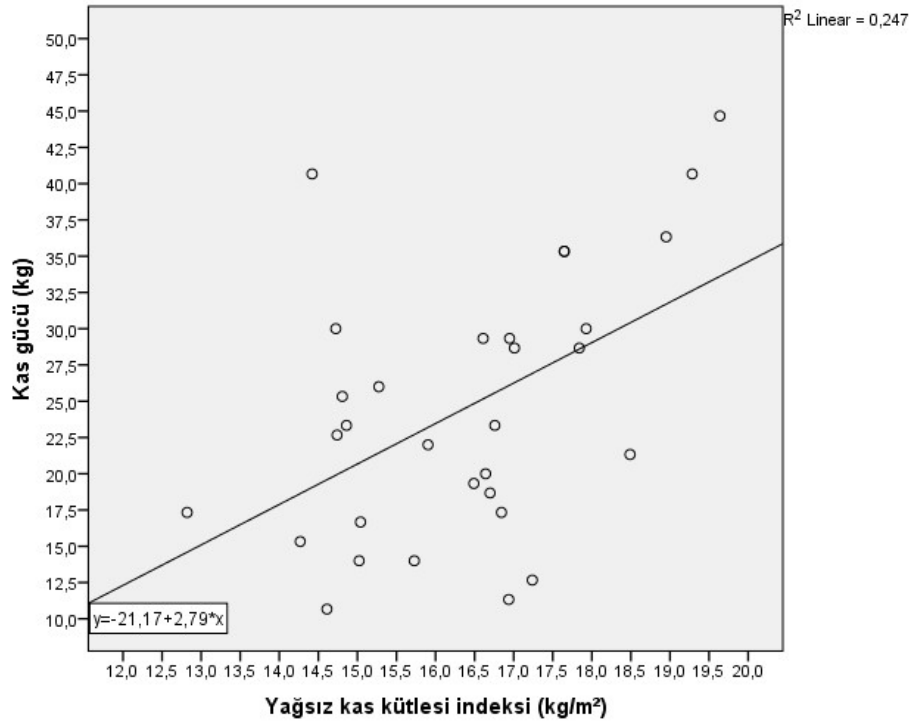
El sıkma gücünün hemogloblin değeri ile pozitif korelasyonu mevcuttu ($p=0,011$ ve $r=0,450$). Ayrıca FEV_1 değerinin litre olarak ölçümü ($p=0,013$; $r=0,443$), FVC değerinin litre olarak ölçümü ($p=0,001$; $r=0,582$) ve FVC değerinin beklenene göre %'si ($p=0,037$; $r=0,377$) ile el sıkma gücü arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (Tablo 8), (Şekil 7). YKKİ ile el sıkma gücü arasında da negatif korelasyon mevcuttu (Tablo 8), (Şekil 8).



Şekil 6: Oral nutrisyon alımı durumuna göre el dinamometresi ile ölçülen kas gücü ($p=0,031$)



Şekil 7: FVC %'si ile el manometresi kas gücü korelasyonu ($p=0,037$ ve $r= 0,377$)



Şekil 8: YKKİ ile el sıkma gücü korelasyonu ($p=0,004$ ve $r=0,497$)

Tablo 7: Ekstremitte gücü, kas kalınlığı ve diafram ölçümlerini etkileyen faktörler

	El sıkma gücü (kg)	Sağ R.femoris (cm)	Sol R.femoris (cm)	Diafram kalınlaşma fraksiyonu (%)	İnspiriyum sonu diafram kalınlığı (mm)
Cinsiyet					
Kadın	19,12±4,77 ^a	4,45±0,91 ^b	4,36±0,93	33,42±17,65	2,73±0,51
Erkek	30,29±9,33	3,66±1,11	3,65±1,06	44,25±18,25	3,17±0,68
Psikolojik sorun riski					
Yok	22,80±7,15	3,97±1,14	3,90±1,09	38,15±16,73	2,82±0,52
Var	26,62±11,08	4,20±1,01	4,16±1,00	39,28±21,05	3,09±0,74
FEV 1					
≥%50	25,09±8,64	4,10±1,25	4,03±1,21	38,89±19,52	2,79±0,53
<%50	24,00±9,91	4,04±0,90	4,01±0,89	38,45±18,18	3,09±0,69
Pankreas yetmezliği					
Yok	21,94±8,16	4,61±1,03 ^c	4,51±1,06 ^d	31,92±19,29	2,74±0,58
Var	25,95±9,59	3,77±0,99	3,75±0,95	42,37±17,40	3,06±0,64
Oral nutrisyon desteği					
Yok	28,38±7,99 ^e	4,60±0,90 ^f	4,52±0,85	40,25±21,65	2,96±0,69
Var	21,35±9,07	3,63±1,02	3,60±1,02	37,36±15,99	2,92±0,60
Son yılda hastane yatış					
Yok	23,90±10,29	4,11±1,10	4,07±1,12	3,11±0,65	41,34±21,59
Var	25,20±8,13	4,02±1,07	3,96±0,99	2,77±0,58	35,81±14,68

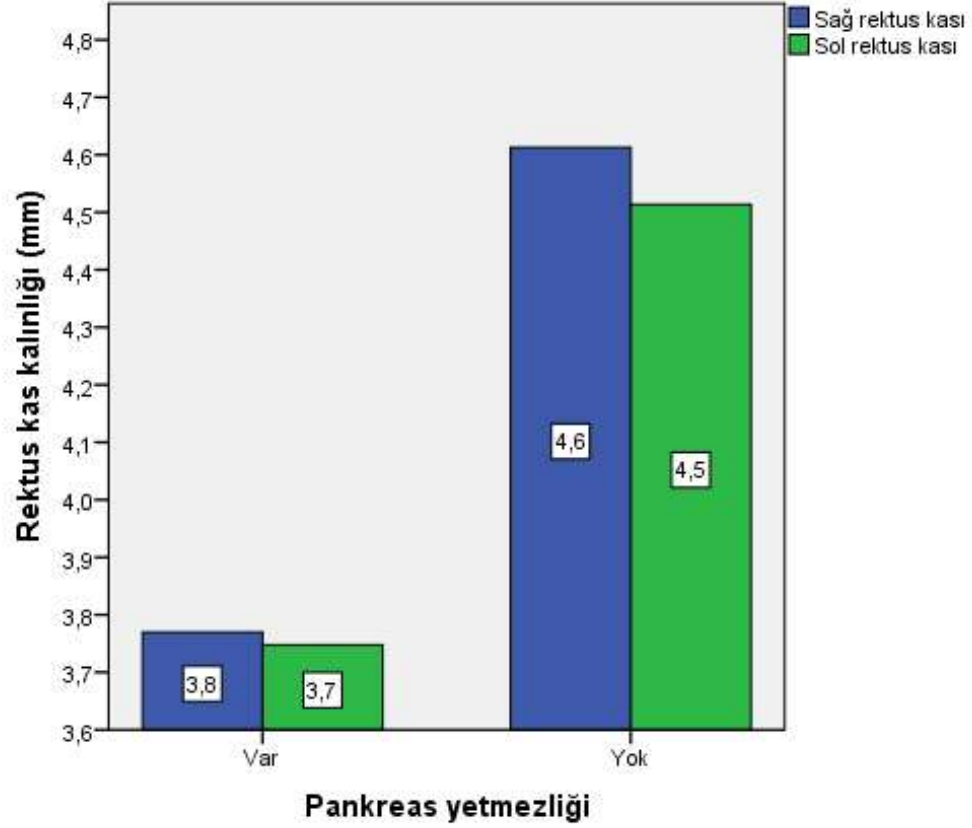
	El sıkma gücü (kg)	Sağ R.femoris (cm)	Sol R.femoris (cm)	Diafram kalınlaşma fraksiyonu (%)	İnspiryum sonu diafram kalınlığı (mm)
Son bir yılda total alevlenme					
<2	24,98±10,65	4,38±1,21	4,34±1,36	2,97±0,70	40,38±21,30
≥2	24,10±7,89	3,78±0,86	3,72±0,88	2,91±0,58	37,05±15,94
Total IgE düzeyi					
<100 IU/mL	25,29±8,80	4,10±0,87	4,05±0,87	2,93±0,65	41,06±18,20
≥100 IU/mL	22,33±10,50	3,99±1,56	3,93±1,49	2,99±0,60	31,77±18,69
25-OH D vitamini					
≥20 ng/mL	21,60±8,20	4,13±0,83	4,06±0,94	2,81±0,56	37,02±19,60
<20 ng/mL	26,94±9,46	4,02±1,25	3,99±1,15	3,05±0,68	40,02±18,00
Kronik P. Aeruginosa Enfeksiyonu					
Yok	30,10±7,59	4,65±1,09	4,61±1,05	3,17±0,81	39,94±26,41
Var	22,90±9,09	3,90±1,02	3,85±0,99	2,88±0,57	38,29±16,21

FEV₁: Zorlu ekspiratuar volüm, R. femoris: Rektus Femoris, ^a:0,000, ^b: 0,037, ^c:0,033, ^d:0,048, ^e:0,031, ^f:0,010

4.11.2 Rektus Femoris Kasları Kalınlıklarını Etkileyen Faktörler

Sağ ve sol rektus femoris kaslarının kalınlıklarının üç ölçüm sonrası ortalaması alındı ve cinsiyetlere göre farkı bakıldığında; kadınların sağ rektus femoris kas kalınlığının erkeklerinkinden daha fazla olduğu gözlemlendi (4,45±0,91'e karşın 3,66±1,11; p=0,037). Sol kaslar için de benzer durum mevcuttu fakat istatistiksel anlamlılık taşııyordu (p=0,055).

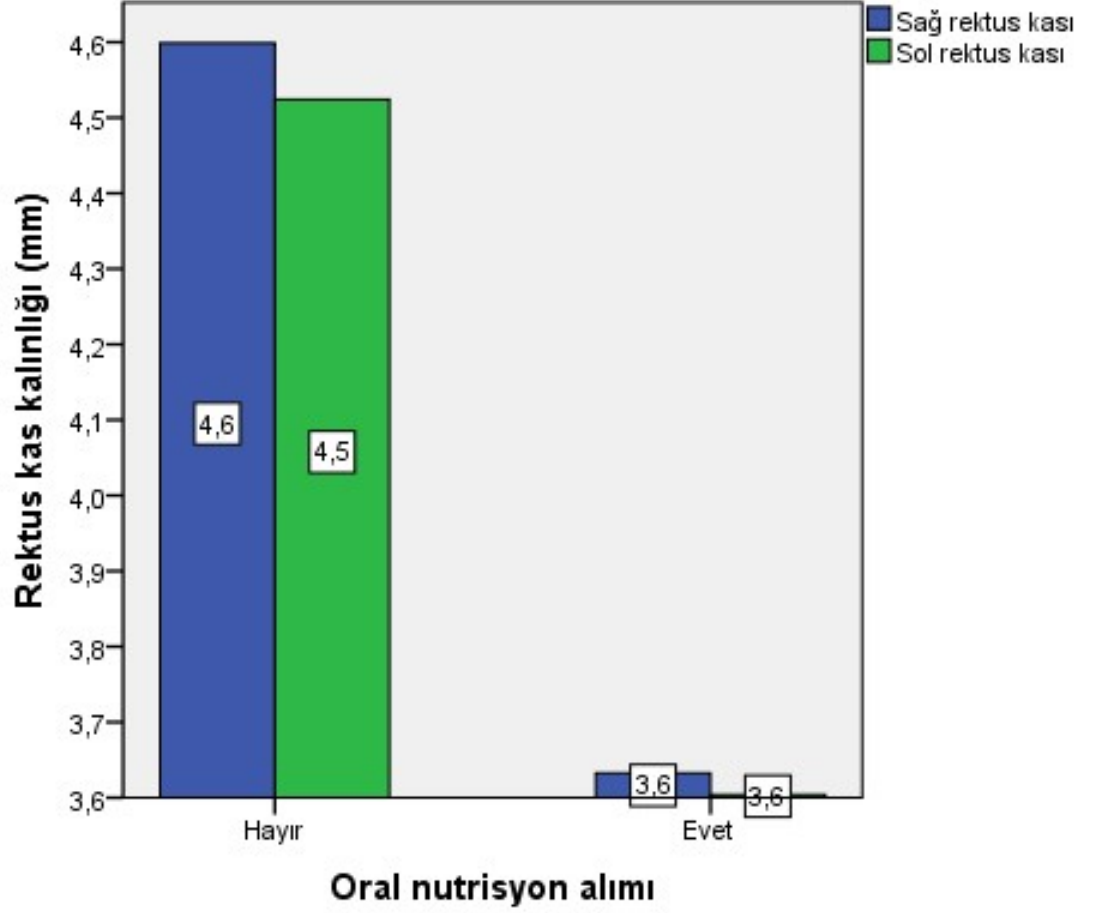
Pankreas yetmezliği olan hastaların sağ ve sol rektus kasları da, pankreas yetmezliği olmayan hastalarinkinden istatistiksel anlamlı olarak daha inceydi ($p=0,033$ ve $p=0,048$), (Şekil 9).



Şekil 9: Pankreas yetmezliği olan ve olmayan hastaların sağ ve sol rektus femoris kas kalınlıkları farkı ($p=0,033$ ve $p=0,048$)

Oral nutrisyon desteği alan hastalarda da benzer şekilde, sağ ve sol rektus femoris kalınlıkları destek almayan hastalara göre daha azdı ($p=0,010$ ve $p=0,012$), (Tablo 7), (Şekil 10).

Her iki rektus femoris kaslarının kalınlığının VKİ ile pozitif korele olduğu saptandı (Sağ; $p=0,001$, $r=0,567$ ve sol; $p=0,000$ ve $r=0,640$), (Tablo 8).



Şekil 10: Oral nutrisyon alan ve almayan hastaların sağ ve sol rektus femoris kas kalınlıkları farkı ($p=0,010$ ve $p=0,012$)

4.11.3 Diafram ölçümlerini etkileyen faktörler

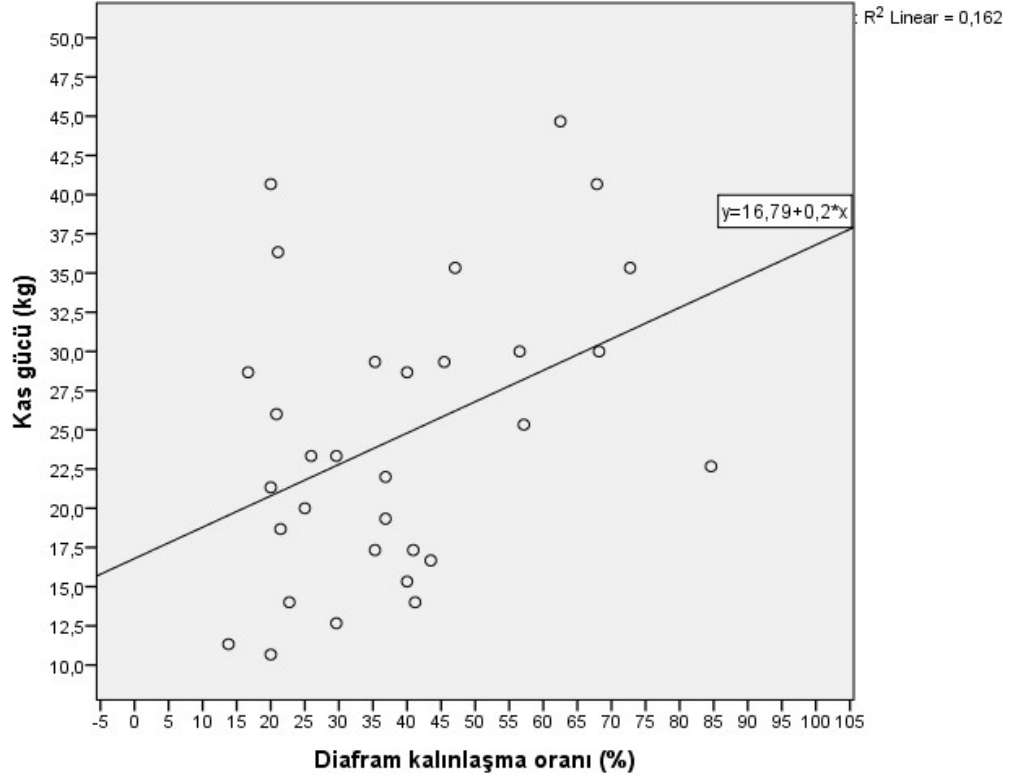
Diafram kalınlaşma fraksiyonunun VKİ ile negatif olarak korele olduğu gözlemlendi ($p=0,042$ ve $R=-0,368$), (Tablo 8). Diafram kalınlaşma fraksiyonu el sıkma gücüyle ise pozitif olarak koreleydi (Tablo 8), (Şekil 11).

İnspiryum sonu diafram kalınlığı ile HgbA1c değerleri negatif olarak koreleydi ($p= 0,019$ ve $r=-0,419$), (Tablo 8).

Tablo 8: Antropometrik ölçümler, kas gücü ve diafram ölçümlerinin korele olduğu değişkenler

		p değeri	r değeri
VKİ	Yaş (yıl)	0,008	0,468
	YKKİ (kg/m ²)	0,001	0,571
	Sağ R. femoris	0,001	0,569
	Sol R. femoris	0,001	0,573
	Diafram	0,042	-0,368
	Kalınlaşma Fraksiyonu (%)		
YKKİ	Yaş (yıl)	0,036	0,377
	FEV ₁ (lt)	0,017	0,425
	FVC (%)	0,039	0,373
	FVC (lt)	0,005	0,490
	Hemoglobin (gr/dL)	0,030	0,390
	El sıkma gücü (kg)	0,004	0,497
El sıkma gücü	Hgb (gr/dL)	0,018	0,421
	FEV ₁ (lt)	0,021	0,412
	FVC (lt)	0,000	0,596
	FVC (%)	0,025	0,403
	Diafram	0,046	0,361
	Kalınlaşma Fraksiyonu (%)		
İnspiryum sonu diafram kalınlığı (mm)			
	Hgb A1c (%)	0,019	-0,419

VKİ: Vücut iktle indeksi, YKKİ: yağsız kas kitlesi indeksi, FEV₁: Forced expiratory volume (Zorlu ekspiratuar hacim), FVC: Forced vital capacity (Zorlu vital kapasite), Hgb: Hemoglobin



Şekil 11: Diafram kalınlaşma oranı ve el sıkma gücü arasındaki korelasyon ($p=0,046$ ve $r=0,361$)

4.12 Psikolojik Durumu Etkileyen Faktörler

Psikolojik sorun riski olan grup ve olmayan grup arasında demografik özellikler, VKİ, YKKİ, yağ yüzdesi, 6 DYT açısından anlamlı fark yoktu.

Lojistik regresyon analizi sonrasında; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, pankreas tutulumu, oral nutrisyon desteği kullanımı, FEV_1 %, 6 DYT, kas gücü, kalınlık ve diafram ölçümlerinin psikolojik sorun gelişimi için risk oluşturmadığı görüldü.

4.13 Yaşam Kalitesi Anketlerini Etkileyen Faktörler

Hastaların SF-36 ve CFQ-R yaşam kalitesi anketleri değerlendirildi. SF-36'nın 8 alt başlığı ve 2 bileşen skoru ve CFQ-R'in 12 alt başlık skoru hesaplandı. Bu alt başlıkların

- cinsiyet ,
 - psikolojik sorun riski varlığı/yokluğu,
 - FEV₁ değerinin \geq %50 veya $\%<50$ olması,
 - IgE \geq 100 IU/mL ve IgE $<$ 100 IU/mL olması,
 - son bir yılda hastane yatış varlığı/yokluğu,
 - son bir yılda alevlenme sayısının ≥ 2 veya <2 olması,
 - pankreas yetmezliği varlığı/yokluğu,
 - oral nutrisyon desteği kullanım varlığı/yokluğu,
 - 25-OH D vitamini düzeylerinin ≥ 20 ng/mL veya <20 ng/mL olması
 - kronik P. Aeruginosa enfeksiyonu varlığı/yokluğu
- ile ilişkileri değerlendirildi.

4.13.1 SF-36 Yaşam Kalitesi Değerlendirmesini Etkileyen Faktörler

Yaşam kalitesi değerlendirmesinde psikolojik sorun varlığının etkisine bakıldı. Psikolojik sorun riski olan grubun 'Zihinsel Sağlık', Sosyal Fonksiyon', 'Fiziksel Bileşen Skoru' ve 'Zihinsel Bileşen Skoru' puanları, psikolojik sorun riski olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü($p=0,050$; $p=0,029$, $p=0,005$ ve $p=0,039$), (Tablo 9).

Tablo 9: Psikolojik sorun varlığının SF-36 yaşam kalitesi değerlendirmesine etkisi

SF-36 Alt Grubu	Psikolojik sorun riski yok (n=17)	Psikolojik sorun riski var (n=14)	p değeri
Fiziksel fonksiyon	79,05±25,39	56,43±22,65	0,013
Fiziksel rol	76,47±33,62	50,00±41,60	0,059
Duygusal rol	78,43±35,24	54,76±42,58	0,107
Vitalite/Canlılık	66,47±19,67	53,93±27,26	0,148
Ruhsal sağlık	74,47±19,72	59,71±20,30	0,050*
Ağrı	76,47±19,72	71,07±25,07	0,491
Genel sağlık	48,24±22,43	36,79±18,04	0,134
Sosyal fonksiyon	76,50±29,90	55,40±25,30	0,029*
PCS	44,95±10,32	32,07±13,56	0,005*
MCS	48,13±18,73	33,18±19,74	0,039*

SF-36: Short Form (Kısa Form) 36, PCS: Physical Component Score (Fiziksel Bileşen Skoru), MCS: Mental Component Score (Zihinsel Bileşen Skoru)

FEV₁ değeri <%50 olan grupta ‘son dört haftada ne kadar ağrı hissettiniz?’ benzeri sorularla değerlendirilen ‘Ağrı’ ve ‘son dört haftada sağlığınız sosyal aktivitenizi kısıtladı mı?’ benzeri sorularla değerlendirilen ‘Sosyal Fonksiyon’ alt başlıklı kalite puanları, FEV₁ değeri ≥%50 olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (64,53±29,82’ye karşın 84,17±14,23 ;p=0,040) ve (51,6±26,2’ye karşın 83,3±23,9; p=0,003).

Son bir yıl içinde total alevlenme sayısı ≥2 olan grubun ‘son 4 haftada ruhsal olarak yıpranmış hissettin mi?’ benzeri sorularla değerlendirilen ‘Ruhsal Sağlık’ ve ‘Zihinsel Bileşen Skoru’ puanları (79,13±11,89 ve 50,49±15,43); total alevlenme sayısı <2 olan grubun puanlarına (55,73±22,19 ve 31,66±20,85) göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,001 ve p=0,008).

25-OH D vitamini <20 ng/mL olan hastaların ‘son dört hafta içinde duygusal sorunlar nedeniyle çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı

kısalttınız mı?’ gibi sorularla değerlendirilen ‘Duygusal Etkenlere Bağlı Rol Kaybı’, ‘Ruhsal Sağlık’, ‘genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?’ gibi sorulardan oluşan ‘Genel Sağlık’, ‘Fiziksel Bileşen Skoru’ ve ‘Zihinsel Bileşen Skoru’ kalite puanları vitamin D düzeyi yüksek olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 10).

Oral nutrisyon desteği alan hastaların ‘Son dört hafta içinde kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?’ sorusu ile değerlendiren ‘Duygusal’ puanı, almayan hastalara göre p değeri 0,011 ile daha yüksekti.

Tablo 10: 25-OH D Vitamini düzeyinin SF-36 yaşam kalitesi değerlendirmesine etkisi

SF-36 Alt Grubu	25-OH D Vitamin Düzeyi ≥ 20 ng/mL (n=14)	25-OH D Vitamin Düzeyi <20 ng/mL (n=17)	p değeri
Fiziksel fonksiyon	75,29±22,91	63,53±27,66	0,214
Fiziksel rol	76,79±39,79	54,41±36,69	0,054
Duygusal rol	85,71±31,25	52,94±40,92	0,014*
Vitalite/Canlılık	66,43±21,07	56,18±25,59	0,240
Ruhsal sağlık	77,86±19,00	59,53±19,33	0,013*
Ağrı	78,21±19,52	70,59±29,32	0,686
Genel sağlık	53,21±18,46	34,71±19,72	0,012*
Sosyal fonksiyon	77,70±27,40	58,17±29,00	0,058
PCS	45,97±10,85	33,51±12,86	0,007*
MCS	51,43±14,93	33,10±20,80	0,010*

SF-36: Short Form (Kısa Form) 36, PCS: Physical Component Score (Fiziksel Bileşen Skoru), MCS: Mental Component Score (Zihinsel Bileşen Skoru)

4.13.2 CFQ-R Yaşam Kalitesi Değerlendirmesini Etkileyen Faktörler

Yaşam kalitesi değerlendirmesinde, psikolojik sorun varlığı etkisine bakıldığında; psikolojik problem riski olan hastaların ‘yorgun hissetme’ gibi ifadelerle değerlendirildiği ‘Vitalite’, ‘endişeli hissetme’ gibi ifadelerle değerlendirildiği

‘Duygusal’, ‘sağlıklı hissediyorum’ gibi ifadelerle değerlendirildiği ‘Sağlık Algısı’ ve son iki haftada iş/okul devamsızlık durumunun değerlendirildiği ‘Rol’ kalite başlıkları için puanları psikolojik problem riski olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,028; p=0,004; p=0,049; p=0,000), (Tablo 11).

Tablo 11: Psikolojik sorun varlığının CFQ-R yaşam kalitesi değerlendirmesine etkisi

CFQ-R	Psikolojik Problem Yok (n=17)	Psikolojik Problem Var (n=14)	p değeri
Fiziksel fonksiyon	61,65±23,10	50,79±24,00	0,281
Vitalite	63,29±21,36	44,71±24,12	0,0028*
Duygusal	79,24±19,19	52,43±28,62	0,004*
Yeme	84,41±23,12	69,07±31,27	0,103
Tedavi Engeli	49,53±16,90	40,50±24,23	0,73
Sağlık Algısı	59,24±19,93	43,57±20,88	0,049*
Sosyal	66,82±20,87	48,86±16,14	0,013
Vücut	67,35±29,05	73,14±24,92	0,640
Rol	80,71±20,53	51,71±18,42	0,000*
Ağırlık	45,24±28,91	45,21±21,37	0,776
Solunum	52,65±19,58	45,00±17,35	0,264
Sindirim	79,88±17,23	69,21±19,62	0,118

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire- Revised (Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi)

FEV₁ < %50 olan hastaların başkaları gibi hızlı yürüme gibi açılardan değerlendirildiği ‘Fiziksel Fonksiyon’, arkadaşlarıyla buluşma sıklığı gibi durumların değerlendirildiği ‘Sosyal’, Rol’ ve nefes almakta zorlanma durumlarının değerlendirildiği ‘Solunum’ puanları FEV₁ değeri ≥ %50 olan hastalarinkine göre daha düşüktü (Tablo 12).

Bence çok zayıfım benzeri sorularla değerlendirilen ‘Vücut’ skoru, Kadın hastalarda erkeklere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (79,94±29,86 vs 59,33±19,22; p=0,011).

Pankreas yetmezliği olan hastaların canlı hissetme gibi durumlarının değerlendirdiği ‘Vitalite’(62,60±21,91) ve ‘Rol’ (74,40±19,76) skorları; pankreas yetmezliği olmayan hastalara göre (40,91±22,48 ve 55,27±27,55) anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,0022 ve p=0,033).

Tablo 12: FEV₁ düzeyinin CFQ-R yaşam kalitesi değerlendirmesine etkisi

CFQ-R	FEV ₁ ≥ %50 (n=15)	FEV ₁ < %50 (n=16)	p değer
Fiziksel fonksiyon	68,33±15,39	45,88±25,45	0,009*
Vitalite	61,67±19,95	48,56±26,60	0,175
Duygusal	76,47±21,77	58,38±29,31	0,062
Yeme	80,80±30,13	74,38±25,95	0,253
Tedavi Engeli	47,33±22,13	43,69±19,78	0,887
Sağlık Algısı	59,07±18,42	45,69±22,76	0,078
Sosyal	68,67±19,09	49,48±17,98	0,007*
Vücut	75,60±23,51	64,69±29,63	0,362
Rol	76,93±21,45	58,88±24,01	0,0036*
Ağırlık	51,27±24,98	39,56±25,18	0,157
Solunum	58,67±17,36	40,31±15,63	0,004*
Sindirim	74,20±21,74	75,88±16,30	0,809

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire- Revised (Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi)

25-OH D Vitamin düzeyi <20 ng/mL olan hasta grubunda, ‘Duygusal’, ‘Sosyal’ ve kilo almada zorlanma durumlarını değerlendiren ‘Ağırlık’ kalite puanları, vitamin düzeyi yüksek olan hastaların puanlarına göre daha düşüktü (p=0,014, p=0,010 ve p=0,047), (Tablo 13).

Oral nutrisyon desteği alan hastaların ‘Vitalite’ skoru almayan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksekken (p=0,011); oral nutrisyon desteği alan hastaların ‘Vücut’ puanları daha düşüktü (p=0,016).

Tablo 13: 25-OH D vitamini düzeyinin CFQ-R yaşam kalitesine etkisi

CFQ-R	25-OH D Vitamin Düzeyi \geq 20 ng/mL (n=14)	25-OH D Vitamin Düzeyi <20 ng/mL (n=17)	p değeri
Fiziksel fonksiyon	63,71 \pm 17,33	51,00 \pm 27,14	0,380
Vitalite	60,14 \pm 21,37	50,59 \pm 26,07	0,378
Duygusal	80,00 \pm 21,22	56,53 \pm 27,36	0,014*
Yeme	78,64 \pm 28,75	76,53 \pm 27,79	0,707
Tedavi Engeli	47,57 \pm 22,95	43,71 \pm 19,15	0,792
Sağlık Algısı	54,79 \pm 21,33	50,00 \pm 22,10	0,573
Sosyal	68,93 \pm 15,37	50,29 \pm 21,06	0,010*
Vücut	76,86 \pm 27,59	64,29 \pm 25,89	0,360
Rol	75,57 \pm 22,31	61,06 \pm 24,39	0,098
Ağırlık	54,93 \pm 21,33	37,24 \pm 26,20	0,047*
Solunum	56,14 \pm 19,33	43,47 \pm 16,59	0,059
Sindirim	70,79 \pm 18,37	78,59 \pm 19,00	0,257

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire- Revised (Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi)

5. TARTIŞMA

Günümüzde ucuz, kolay ve pratik yaklaşımlarla tanı koyma imkanlarının artması klinisyenler tarafından kistik fibrozis hastalığının bilinirliğini artırırken, tedavilerdeki gelişmeler sonucu birçok KF hastası erişkin döneme gelmekte ve günlük hayatın içinde aktif rol almaktadır. Hastaların artmış yaşam süresi ve sağlık imkanlarına erişimi, artmış yaşam kalitesi beklentisine sebep olmaktadır. Bu durum da, literatürde erişkin KF hastalarının tanınması ve uygun tedavilerle yaşamlarının kolaylaştırılması ve yaşam kalitelerinin artırılması ile alakalı açığı ortaya çıkarmaktadır.

Çalışmamızda 31 erişkin KF hastası; demografik, fizyolojik, antropometrik, mikrobiyolojik, spirometrik özellikleri, komorbiditeleri, serum değerleri ile değerlendirmeye alınmış ve ekstremite kas gücü, kas kalınlığı, diafram fonksiyonu ölçülerek aralarındaki ilişki irdelenmiştir. Bu parametrelerin, psikolojik durum ve yaşam kalitesi değerleri arasındaki ilişkiye bakılarak ülkemizdeki erişkin KF hastalarının özellikleriyle ilgili aydınlatıcı veriler elde edilmiştir.

El dinamometresi ile indirekt olarak ölçülen ekstremite kas gücünün, beklendiği üzere, oral nutrisyon desteği alma ihtiyacı olan hastalarda oral nutrisyon desteği almayan hastalara göre ve kadın hastaların erkek hastalara göre daha az olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, hemoglobin değeri ile kas gücü arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Pankreas yetmezliği olan hastaların pankreas yetmezliği olmayan hastalara, oral nutrisyon desteği alma ihtiyacı olan hastaların oral nutrisyon desteği ihtiyacı olmayan hastalara göre rektus kaslarının kalınlığı daha ince bulunmuştur.

Diafram fonksiyonunun indirekt göstergesi olan kalınlaşma fraksiyonunun, VKİ ile negatif, kas gücü ile pozitif korelasyonu, inspiyum-sonu diafram kalınlığının ise HbA1c ile negatif korelasyonu saptanmıştır.

Anksiyete ve depresyon riski olan hastalar incelendiğinde, bu psikolojik sorunların varlığı ile hastaların mMRC dispne skorunda düşme meydana geldiği görülmüştür.

Hastalığa özgü olmayan SF-36 yaşam kalitesi anketi ve hastalığa özgü sağlık ilişkili yaşam kalitesi ölçeği CFQ-R değerlendirildi. İlgili başlıkta daha detaylı bahsedileceği üzere; cinsiyet, psikolojik durum, spirometrik değerler, pankreas yetmezliği, vitamin D düşüklüğü, oral nutrisyon almayı gerektirecek düzeyde beslenme bozukluğunun farklı anketlerde farklı yaşam kalitesi soruları skorlarına etkili olduğu görüldü.

5.1. Hastaların Genel Değerlendirilmesi

Hastalarımızın ortalama yaşı 25 idi (18-42), Er ve ark. tarafından yapılmış Türk erişkin KF popülasyonunun özelliklerinin incelendiği çalışmadaki hastaların da yaş ortalaması 25 bulunmuştu(173). Çalışmamızda en yaşlı hasta 42 yaşındaydı ve benzer şekilde Er ve ark. yaptığı çalışmadaki en yaşlı hasta ise 39 yaşındaydı. Tıbbi olanakların ve hasta bakımının daha iyi olduğu batı ülkelerinde, KF gibi kronik hastalıkları olan kişilerin daha ileri yaşlara ulaşması beklenen bir durumdur. Gersten ve ark. tarafında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada, hasta yaşı ortalaması 32 ve en yaşlı hastanın yaşı ise 59 bulunmuştur (174).

Çalışmamızdaki hastaların VKİ; $20,6 \pm 6,3$ kg/m^2 idi. Kadın hastalarımızın % 75'i erkeklerin de % 80'i KF için beklenen VKİ değerinin altındaydı. Hastaların % 55'inin oral nutrisyon aldığı göz önünde bulundurulduğunda popülasyonumuzun kilo kaybı olan, bu nedenle vücut kas kütlesinin de normalden düşük olduğu öngörülebilir. Er ve ark. da benzer şekilde VKİ'yi 21 kg/m^2 bulmuştur (173).

Çalışmamızdaki hastaların solunumsal parametreleri değerlendirildiğinde, en düşük FEV₁ değeri % 26, en yüksek % 97 olmak üzere ortalama FEV₁ % 52,7 idi. Bu değerler Er ve ark. çalışmasında bulunan ortalama %64 (min-maks: %13-121) ya göre daha düşük ve aralığı daha dardı. Çalışmamızdaki 31 hastanın % 77'sinde kronik P.

Aeruginosa enfeksiyonu mevcutken Er ve ark. çalışmasında bu oran % 48 olarak bulunmuştur (173). Daha önce Gökdemir ve ark. tarafından 35 hastada yapılan ve %88,6 hastanın kronik P. Aeruginosa ile kronik enfekte olduğu çalışmada, kronik P. Aeruginosa enfeksiyonunun solunum fonksiyonları ve VKİ'de düşüş, alevlenme sıklığında artışa sebep olduğunu saptanmış (175). Bizim çalışmamızda ise kronik P. Aeruginosa enfeksiyonunun diğer parametrelere etkili olmadığını saptadık.

Çalışmamızda %77 hastada pankreas yetmezliği mevcutken Er ve ark.'ın çalışmasında % 87 pankreas yetmezliği vardı. Her iki çalışmada % 16 hastada DM tanısı mevcuttu.

WHO tarafından dünyada anemi prevalansının %24.8 olduğu bildirilmiştir (176). Literatürde, erişkin ve çocuk hastaların birlikte değerlendirildiği bir çalışmada KF'de anemi prevalansının % 33 olduğu gösterilmiştir(106). Çalışmamızda 12'si kadın 16 hastada -tüm hastaların %52'sinde- anemi mevcuttu. von Drygalski ve arkadaşlarının erişkin KF'lilerde bulunduğu değer olan %43'e benzerdi.

Satman ve ark. tarafından 9560 erişkinde yapılan çalışmada, Türkiye'de kronik hastalıklarda vitamin D eksikliği prevalansı % 93 olarak saptanmıştır (177). KF'li erişkinlerin yağ ve yağda çözünür vitamin emilim bozukluğu olduğu hesaba katıldığında D vitamin eksikliğinin daha fazla olması beklenirken; bizim çalışmamızda % 55 hastanın D vitamin eksikliği mevcuttu. Çalışmamızda daha az oranda D vitamin eksikliği bulunması, hastalarımızın KF tanısı gereği vitamin düzeylerinin yıllık olarak takip ediliyor ve eksiklik bulunması durumunda yerine konma tedavisinin düzenleniyor olmasına bağlanmaktadır. Ayrıca çalışmamızda vitamin D seviyesi, %FVC beklenen ve %FEV₁ beklenen ile ilişkili bulunmuştur. Bu bilgi KF ve KF dışı bronşektazi hastalarında da gösterilmiştir (178,179). Allerjik hastalarda 25-OH D vitamini seviyesinin düşük olduğunu gösteren çalışmaları destekler şekilde biz de total IgE seviyesi yüksek olan grubun 25-OH D vitamini seviyesini düşük bulduk (180).

5.2. Kas Ölçüm Ve Güçlerini Etkileyen Faktörler Nelerdir?

5.2.1 El Sıkma Gücünü Etkileyen Faktörler Nelerdir?

KF’de malnutrisyon, kronik inflamasyon, enfeksiyonlar gibi durumlar hastaların enerji açığını arttırmaktadır. Bu durumun kas gücü kaybına sebep olacağı düşünülmektedir. Sahlberg ve ark. tarafından yapılan, KF’li hastaların kas güçlerinin el dinamometresi ile ucuz ve non-invazif bir şekilde ölçüldüğü ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada bu desteklenmiştir (181).

Biz de çalışmamızda kas gücünü değerlendirmek için el dinamometresi ile ölçüm yaptığımızda erkek hastaların el sıkma kuvvetinin kadınlardan daha fazla olduğu görüldü. Bu beklenen bir durumdu. Değerlendirdiğimiz KF’li kadın ve erkek hastaların ortalama kas sıkma kuvvetleri ; Demiroğlu ve arkadaşlarının sağlıklı Türk popülasyonda kadın ve erkeklerde bulduğu değerlere göre daha düşüktü (182). KF’li hastalarda anemi, hareketsizlik, beslenme yetersizliği ve pankreas yetmezliği gibi durumlar kas güçsüzlüğü ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda hemoglobin değeri ve FVC yüzdesi ile el sıkma gücü arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Bu bulgu hemoglobin değerlerinde ve zorlu vital kapasitede azalma ile kaslara taşınan oksijen değerinin düşmesi ve kasların çabuk yorulması ile açıklanabilir. KF dışı popülasyonda bulgularımızı destekler şekilde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Japonya’da yaşlı kadınlarda yapılan bir çalışmada, yaş, antropometrik ölçümler, nutrisyonel durumdan bağımsız olarak, hemoglobin değerinin düşüklüğünün el sıkma kuvvetinde düşmeye yol açtığı gösterilmiştir (183). Sağlıklı adölesanlarda yapılmış başka bir çalışmada ise, spirometrik volümlerin sıkma gücü ile lineer artış gösterdiği saptanmıştır (184). KF popülasyonu için konuyla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, yağsız kas kitlesi ile el sıkma gücü pozitif olarak korele bulundu. Benzer şekilde, İngiltere’den Mead ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; YKKİ ile el sıkma gücü arasındaki korelasyonun VKİ ile el sıkma gücü arasındaki korelasyondan daha kuvvetli olduğu gösterilmiştir (185). Bu bulguların sonucunda, KF

hastalarında basit ve ucuz bir şekilde el manometresi ölçümü ile vücut kas kompozisyonunu ve solunum fonksiyonunu ön görmek mümkün olabilmektedir.

5.2.2 Rektus Femoris Kalınlıklarının Etkileyen Faktörler Nelerdir?

Kas kalınlıklarının ultrasonografik ölçümü ucuz, noninvazif ve basit bir işlemdir. Ultrasonografi ile kas kalınlığının ölçülerek kas fonksiyonunu ön görmek için yapılmış çalışmalar daha çok yaşlı ve yoğun bakım hastaları ile ilişkilidir. Bu çalışmalardan biri, Berger ve ark. tarafından yaşlı hastalarda yapılmıştır ve yaşlı hastalarda rektus femoris kas kalınlığı ile YKKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (186).

Yapılan ölçümler sonucu; kadınların rektus femoris kas kalınlığı erkeklerinkinden daha fazla olduğunu bulduk. Bu fark sağ kasta istatistiksel anlamlılığa ulaştı fakat 0,055 p değeri ile sol kasta anlamlılığa ulaşamadı. Literatürdeki sağlıklı hastalarda yapılan ultrasonografik rektus femoris kalınlığı ölçümleri genellikle erkeklerin kas kalınlığının daha fazla olduğunu göstermektedir (187). Çalışmadaki erkeklerin YKKİ'leri ve el sıkma güçleri daha yüksekti. Buna rağmen, rektus femoris kaslarının daha ince olmasını açıklamak güçtür. Kadınlarda yağ dokusu fazlalığının ultrasonografik ölçümde kas kalınlığı ölçümünü etkilemiş olması muhtemeldir.

Çalışmamızda pankreas yetmezliği olan ve oral nutrisyon desteği alan hastaların sağ ve sol rektus kas kalınlıkları; pankreas yetmezliği olmayan ve oral nutrisyon desteği almayan hastalarinkinden daha düşüktü. Bu bulgular hareketsizlik, yetersiz beslenme, protein eksikliği, yağda çözünen vitamin eksikliğinin kasların oluşumuna olumsuz yönde etkisi olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda kas kalınlık ölçümünün fonksiyonel bilgiyi ön görmede etkisini araştırınca, VKİ ile kas kalınlıkları arasında pozitif korelasyon mevcuttu. YKKİ ile el sıkma gücü korele iken, YKKİ ile kas kalınlıkları arasında korelasyon saptanamadı.

Ultrasonografi ile kas kalınlığının ölçümü ve fonksiyonunu öngörmede yapılmış çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Çok deneyimli olmayan kişiler tarafından yapılan rektus femoris kalınlığı ölçümleri ile deneyimli kişiler tarafından yapılan ölçümler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (188). Bu da bize rektus femoris kasının tekrarlanabilen ölçümleriyle maliyetsiz ve kolay bir şekilde kistik fibrozis hastalarında nutrisyon ve pankreas yetmezliği durumu takibi yapılabileceğini düşündürmektedir.

5.2.3 Diafram Değerleri İle İlişkili Klinik Faktörler Nelerdir?

Diafram önemli bir solunum kasıdır ve KF'de artmış solunum iş yükü ile diafram kasının zorlandığı aşıkardır. Diafram kası fonksiyonu değerlendirilmesinde ultrasonografi non-invazif ve radyasyonsuz olması sebebiyle tercih edilmektedir. Diafram kası ultrasonografisinin solunumsal hastalıklarda rutin kullanımı henüz netleşmemiş olup kronik hastalıklarda diafram kası ultrasonografisi ile ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Eryüksel ve ark. tarafından 53 KOAH'lı hastada yapılmış çalışmada yaş ve diafram kalınlaşma fraksiyonu arasında negatif korelasyon saptanmış olup mMRC, hastalık ciddiyeti ve alevlenme sıklığı arasında bir korelasyon saptanmamıştır (189).

Daha önce yapılan çalışmada; YKK'si normal olan KF'li hastaların, kontrollerle arasında inspiratuar kaslar açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı gösterilmiş. Aynı çalışmada YKK'si düşük olan KF'li hastaların YKK'si normal olanlara göre inspiratuar kas güçlerinin ve kas kalınlıklarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, diafram kasının kişilerin ağırlık ve kilolarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (190). Enright ve ark. tarafından daha önce yapılmış çalışmada diafram kalınlaşma fraksiyonu ile YKK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (191). Bizim çalışmamızda ise, YKK yerine YKKİ ile diafram kalınlaşması fraksiyonu ilişkisini değerlendirdik. Ancak; YKKİ ile kalınlaşma oranı arasında korelasyon bulamadık.

El sıkma kuvveti ile diafram kalınlaşma fraksiyonu arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgu bize hastaların kontrollerinde el dinamometresi ile ölçüm

yapılmasının solunumsal kası ilişkisini değerlendirmede önemini bir kez daha göstermektedir.

Ayrıca, Hemogloblin A1c değeri ile diafram inspiryum sonrası kalınlığı arasında negatif korelasyon saptadık. Diabet kontrolü bozulan hastalarda diafram kas kalınlığının azalması, KF’de hastalığın ileri bir evresinde solunum kaslarında yorulma ve incelmeye olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada, üst ve alt ekstremite kaslarına yönelik EMG yapıldı ve sinirsel ileti bozukluğu saptanmadı. HbA1c’nin serum glukoz kontrolsüzlüğünü gösterdiği düşünüldüğünde; bu bulgu diabetin sebep olacağı miyopati ve nöropati ile ilişkilendirilebilir. Ancak, hastalara frenik sinir EMG’si yapıldığı ve bu korelasyonun incelendiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diafram ultrasonografisi ile solunumsal kas fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar giderek artmakla beraber KF gibi kronik hastalıklarda kullanımının detaylandırılması için ileri araştırma ve çalışmalar gerekmektedir.

5.3 Anksiyete Ve Depresyon Riskini Arttıran Faktörler Nelerdir?

Kronik hastalığı olan kişilerin psikiyatrik hastalık riski %41 artmıştır (192). Çalışmalar; solunum sistemiyle ilgili hastalıklarda, kronik hastalığın tanısı kadar hastalıkla yaşarken hissedilen semptomların da anksiyete ve depresyon riskini arttırdığını göstermektedir (193). Artmış anksiyete ve depresyon; kronik hastalarda tedaviye uyumsuzluk, yaşam kalitesinde düşüş, aşırı sağlık hizmeti kullanımı, morbidite ve mortalitede artışa sebep olmaktadır.

Çalışmamızda %27 hastada HADS’a göre artmış anksiyete riski ve % 27 hastada artmış depresyon riski mevcuttu. Bu değerler Hacettepe Üniversitesi’nden Er ve ark. tarafından yapılan KF hastalarında anksiyete ve depresyon prevalansının araştırıldığı çalışmada bulunan değerlere benzerdi. Er ve ark. 55 erişkin Türk KF’li hastaya yaptıkları HADS sorgulaması sonucu %22 hastada anksiyete riski % 25 hastada depresyon riski bulmuştur (173). Çalışmamızdaki 14 hasta (%45), anksiyete/depresyon taramasında riskli olarak değerlendirilmişti. Gersten ve ark. tarafından Amerika Birleşik Devletleri’nde 78

erişkin KF’li hastada yapılan çalışmada ; anksiyete ve depresyon başka ölçekler olan Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) ve Hasta Sağlık Anketi-9 (HSA-9) ile taranmış ve anksiyete ve/veya depresyon riski olanlar bizim çalışmamızda olduğu gibi bir arada değerlendirilmiş. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, %45 hastada anksiyete/depresyon riskinin arttığını tespit etmişlerdir. Kadın hastalarda psikolojik sorun riski, erkeklere göre daha fazla bulunmuş(174). Çalışmamızda ise cinsiyet bir fark oluşturmamıştır.

Daha önce kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanılılarda yapılan bir çalışmada, HADS’a göre anksiyete ve depresyon riski ayrı ayrı mMRC skoru ile pozitif korele bulunmuş (194). Bizim çalışmamızda da psikolojik sorun riski olan grubun mMRC skoru, psikolojik sorun riski olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum psikolojik sorun riski yüksek olan grubun dispne algısının daha yüksek olduğu anlamı taşımaktadır. Ayrıca dispne semptomları ve algısı arttıkça da hastaların daha endişeli ve depresif olabileceği; dolayısıyla bu durumların birbirleriyle yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir.

5.4 Yaşam Kalitesi Anketlerini Etkileyen Faktörler Nelerdir?

KF’de sağ kalım ve erişkin yaşa gelen hasta oranı arttıkça bu hastaların yaşam kalitesini arttırmak daha önem kazanmaktadır. VKİ, solunum fonksiyonu, egzersiz kapasitesi ve alevlenmelerin hastalık ciddiyeti ve yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur (195).

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde; hastaların kendi vücut algılarının değerlendirildiği ‘Vücut’ puanı, kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksekti. VKİ hedef değer altındaki kadın ve erkek oranları benzerdi (%75 ve %80). Kadınların vücut algısının daha iyi olması erkeklerin daha güçlü görünmek istemeleri ile ilişkilendirilebilir.

Belçika’da Havermans ve ark. 57 erişkin KF hastasına HADS ve CFQ-R anketleri yaparak anksiyete ve depresyon ile CFQ-R kaliteleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada anksiyete ve depresyon için kesim değerini 8 ve üzeri olarak almış

(196). Anksiyete riski olan grubun ‘Vitalite’, ‘Duygusal’, ‘Sosyal’, ‘Tedavi Engeli’, ‘Sağlık’ ve ‘Solunum’ puanı düşükken; depresyon risk grubunda ‘Duygusal’, ‘Yeme’ ve ‘Vücut puanları düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda psikolojik problem riski olan hastaların; CFQ-R’ın oniki adet alt başlık puanlarından ‘Vitalite’, ‘Duygusal’ ve ‘Rol’ puanlarının psikolojik problem riski olmayan hastalara göre daha düşük olduğu gözlemlendi. ‘Vitalite’ ölçeği, hastaların kendilerini yorgun hissetme gibi değerleri sorgulamaktadır. Anksiyete ve depresyonun canlılık hissinde düşmeye sebep olacağı ve düşük canlılık durumunun da psikolojik bir probleme yol açabileceği öngörülebilir.

Hastaların kendilerini endişeli hissetmesi gibi sorularla duygu durumlarının değerlendirildiği 5 sorudan oluşan ‘Duygusal’ başlık ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki öngörülebilmektedir. Ayrıca hastaların son 2 hafta içinde tedavi ve hastalık yüzünden iş/okul devam durumunu değerlendiren ‘Rol’ skoru da düşüktü. Anksiyete ve depresyonun, hastaların günlük rutinlerini devam ettirmelerine engel olabileceği gibi günlük rutinine devam edemeyen hastaların da anksiyete ve depresyon riskinin artmasına bağlanabilir.

Havermans ve ark. ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında; HADS için alınan kesim değerlerinin farklı olduğu görülmektedir. Ayrıca; çalışmamızda anksiyete ve depresyon riskli hastalar aynı grupta değerlendirilmişken, Havermans ve ark. anksiyete riskli ve depresyon riskli olarak iki ayrı grupta değerlendirmiştir. İki çalışmada, farklı alt başlıkların düşük çıkması bu faktörlere bağlanabilir.

Solunum fonksiyon testindeki bozulmalar ve artmış solunum semptomlarının; hastalarda nefes darlığı, öksürük gibi şikayetlerde artış, sosyal izolasyona ve günlük rutinlerde aksamaya sebep olarak yaşam kalitesini düşürmesi beklenebilir. ‘Sosyal’ fonksiyon değerlendirmesi 5 sorudan oluşmakta ve hastaların arkadaşları ile sık buluşmaları benzeri sorular üzerinden hastaları değerlendirmektedir. FEV₁’i<%50 olan hastaların ‘Sosyal’, ‘Rol’ ve ‘Solunum’ değerleri FEV₁ değeri≥ %50 olan hastalara göre daha düşüktü.

Brezilya’da Moço ve ark. tarafından yapılmış olan, erişkin 21 KF’li hastada SFT ile CFQ-R ilişkisinin değerlendirildiği kesitsel çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak FEV₁ değeri ile yaşam kalite skorları arasında fark saptanmamakla beraber, FVC (%) ile ‘Tedavi Engeli’ ve ‘Sindirim’ ile negatif korelasyon ve FEV₁/FVC (%) ile ‘Fiziksel fonksiyon’, ‘Sosyal’ ve ‘Solunum’ arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (192).

Son bir yıldaki hastane yatış sayısı ve total alevlenme sayısının hayat kalitesini düşürmesi beklenebilir. Ancak çalışmamızda son yıldaki yatış ile SF-36 ve CFQ-R yaşam kalite skorları arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Total alevlenme sayısı ise CFQ-R kalite sorularıyla ilişkisizdi. Ancak, SF-36 anketinin ‘Ruhsal Sağlık’ puanı ve ‘Zihinsel Bileşen Skoru’ alevlenme sayısı fazla olan grupta daha yüksekti. Bu beklenmeyen sonuç, alevlenme sayısı yüksek olan hastaların, sağlık çalışanlarıyla daha sık görüşmeleri ve kendilerini daha güvende iyi hissetmeleri ile ilişkilendirilebilir.

Pankreas yetmezliği olan hastaların CFQ-R ‘Vitalite’ ve ‘Rol’ puanları pankreas yetmezliği olmayan hastalara göre daha düşüktü. Pankreas yetmezliğinin sebep olabileceği ishal, malnutrisyon gibi durumlar hastaların canlılık hissiyatının azalması ve günlük rutinlerinden uzaklaşmalarına sebep olabilir. Ancak, pankreas yetmezliğinin ‘Sindirim Sistemi’ ile alakalı kalite puanına etkisinin olması öngörülürken çalışmada etkili olmadığı saptandı.

Oral nutrisyon desteği alan hastaların CFQ-R ‘Vitalite’ ve ‘Vücut’ puanları daha düşüktü. Malnutrisyonu olduğu için diyetisyen tarafından oral nutrisyon desteği alan hastaların, VKİ değeri de daha düşüktü. Bu hastaların vücut algılarının daha kötü olması kabul edilebilir bir durumdur. Ayrıca malnutrisyona bağlı canlılık hislerinin düşük olması da beklenmektedir.

Vitamin D düzeyi düşük olan hastaların CFQ-R ‘Duygusal’, ‘Sosyal’ ve ‘Ağırlık’ puanları, vitamin D düzeyi 20 ng/mL ve üzerinde olan hastalara göre daha düşüktü. Yine bu grupta SF-36’da ‘Duygusal sebeplere bağlı rol kaybı’, ‘Ruhsal sağlık’, ‘Genel Sağlık’ ve MCS ve PCS puanları daha düşüktü. Ülkemizde 35-65 yaş arası 110

kadında yapılmış bir çalışma, 25-OH D vitamini düzeyinin 20ng/mL altında olmasının SF-36 da 'Vitalite' ve 'Sosyal Fonksiyon'da düşmeye sebep olduğu gösterilmiştir (198).

Kronik P. Aeruginosa enfeksiyonu olan grup ile balgamda P.Aeruginosa üremesi olmayan grup karşılaştırıldığında, SF-36 ve CFQ-R kalite puanları arasında fark saptanmadı. CFQ-R 'Solunum' puanının kronik solunum yolu enfeksiyonu olan grupta daha düşük olması beklenirken iki grup arasında anlamlı fark olmaması; hastaların sayısının az olmasına bağlanabilir.

5.5 Çalışmanın Kısıtlılıkları Nelerdir?

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri arasında son bir ay içinde geçirilmiş alevlenme olmaması şartı vardı. Sık alevlenme yaşanan, daha ciddi akciğer tutulumu olan hastalar çalışma dışı kalmıştır. Bu nedenle daha hafif şiddetli hastalar çalışmaya alınmıştır. Hasta seçiminde bu bias ekarte edilemez.

Çalışmaya giren hasta sayısı 31'di. KF'nin nadir bir hastalık olduğu ve bir kısmının çocukluk döneminde kaybedildiği göz önünde bulundurulduğunda bunun iyi bir rakam olduğu düşünülmektedir. Fakat hasta sayısının arttırılması ile çalışma daha güçlendirilebilir.

HADS; anksiyete ve depresyon açısından bir dışlama ve tarama testidir. Çalışmada psikolojik sorun varlığı ve yokluğu HADS'a göre değerlendirilmiştir. Kolay ve kısa sürede uygulanan bir testtir. Günlük uygulamada HADS; anksiyete ve depresyon taraması yapmak ve risk grubunda olan hastaları belirleyip psikiyatrik muayeneye yönlendirmek için kullanılabilir. Kesin tanı koydurucu değildirler.

Literatürde, YKKİ değerlendirilmesi amaçlı yapılan çalışmalar genellikle değeri daha yüksek olan Dual X-Ray Absorsiyometri (DEXA) ile yapılmakta olup çalışmamızda daha ucuz olması ve radyasyon içermemesi sebebiyle vücut analiz baskülü kullanılmıştır. Ancak bu testin de güvenilirliği yüksektir.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda; rektus femoris kalınlığı ve diafram kalınlığını ölçmek için USG ile birlikte MRI veya BT gibi ek görüntülemeler yapılmıştır. Maliyeti arttırmaması, günlük kullanılabilir olup rutine kolay girebilmesi göz önüne alınarak çalışmamızda sadece ultrasonografik ölçüm kullanılmıştır. Ayrıca hastaların genç olduğu göz önünde bulundurularak BT ile radyasyon almalarının önüne geçilmiştir.

5.6 Çalışmanın Kazandırdıkları Nelerdir?

Çalışmamız, erişkin yaş grubunda Türk kökenli KF'li hastalarda yapılan ender çalışmalardan biridir. Hastaları klinik özellikleri, solunumsal değerleri, kas durumları, psikolojik sorunları ve yaşam kalitelerinin komorbiditeler ile birlikte bir bütün olarak değerlendirildiği bir çalışmadır.

KF'li hastaların erişkin göğüs hastalıkları polikliniğinde görülme sıklığının arttığı günümüzde, çalışmamız hastalara rutin yaklaşım dışında tedavi protokollerinin oluşturulmasına yardımcı olacaktır. Hastaların VKİ ve YKKİ takibi ile pankreas yetmezliği ve kilo kaybı olanlarda solunumsal fonksiyon kaybı gelişmeden tedavi edilmeleri önemlidir. Yüksek maliyet veya radyasyon gibi etkiler olmadan kullanılacak el dinamometresi ve diafram ultrasonografisi ile solunumsal parametreler öngörülebilir. HADS ile anksiyete ve depresyon durumu taranarak; bazen gözden kaçabilen psikolojik sorunların erken müdahalesi yapılarak hastaların yaşam kalitesi yükseltilebilir. Sonuç olarak kistik fibrozis hastalarında tedaviye katkısı olacak yeni çalışmalar gelecekte hastaların yaşamını uzatacak ve kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Ratjen F, D.G., Cystic fibrosis. *Lancet.*, 2003. 22(361(9358)): p. 681-9.
2. Romeo G, Devoto M, Galietta LJV. Why is the cystic fibrosis gene so frequent? *Hum Genet* 1989; 84: 1-5.
3. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi 2011, *TurkThoracJ* 2011; 12(2).
4. Dodge, J., et al., Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *European Respiratory Journal*, 2007. 29(3): p. 522-526.
5. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
6. Bradbury NA, Jilling TBG, Sorscher EJ, et al. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. *Science* 1992; 256: 530-2.
7. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 471-85.
8. Yilmaz, E., et al., Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Hum Hered*, 1995. 45(3): p. 175-7.
9. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 2006; 440: 477-83.
10. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 157-70.
11. Chen J, Kinter M, Shank S, Cotton C, Kelley TJ, Ziady AG. Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelia leads to excess intracellular H₂O₂ and inflammatory cytokine production. *PLoS ONE* 2008; 3: e3367.
12. Soferman R. Immunopathophysiologic mechanisms of cystic fibrosis lung disease. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 44-8.
13. Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 783-95.
14. Cowburn AS, Condliffe AM, Farahi N, et al. Advances in neutrophil biology: clinical implications. *Chest* 2008; 134: 606-12.
15. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology* 2007; 7: 447-50.

16. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes* 2006; 55: 1939-45.
17. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 529-36.
18. Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 467-91.
19. Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Arch* 2009; 457: 1227-36.
20. Lu M, Leng Q, Egan ME et al (2006) CFTR is required for PKA- regulated ATP sensitivity of Kir1.1 potassium channels in mouse kidney. *J Clin Invest* 116:797–807.
21. Schmitz C, Hilpert J, Jacobsen C et al (2002) Megalin deficiency offers protection from renal aminoglycoside accumulation. *J Biol Chem* 277:618–622.
22. Lyon A, Bilton D (2002) Fertility issues in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 3:236–240.
23. Botton E, Saraux A, Laselve H, Jousse S, Le Goff P. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine*. 2003 Sep;70(5):327-35.
24. Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med* 1994;96:27–34.
25. Donovan Jr DS, Papadopoulos A, Staron RB, Addesso V, Schulman L, Mc Gregor C, et al. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1892–9.
26. Grey AB, Ames RW, Matthews RD, Reid IR. Bone mineral density and body composition in adults patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1993;48:589–93.
27. Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Min Res* 1995;10:675–82.
28. Heaney RP. Nutrition and risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 483–505.
29. Boyle, M.P., Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2003. 9(6): p. 498-503.

30. Boyle, M.P., Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2003. 9(6): p. 498-503.
31. Keating CL, Liu X, Dimango EA. Classic respiratory disease but atypical diagnostic testing distinguishes adult presentation of cystic fibrosis. *Chest* 2010; 137:1157.
32. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61:627.
33. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2:S86.
34. Denning, C.R., et al., Cooperative study comparing three methods of performing sweat tests to diagnose cystic fibrosis. *Pediatrics*, 1980. 66(5): p. 752-757.
35. Wallis C. Diagnosis of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007: 99-108
36. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1126-7.
37. Farrell, P.M., et al., Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of pediatrics*, 2008. 153(2): p. S4-S14.
38. Dreyfus, D.H., R. Bethel, and E.W. Gelfand, Cystic fibrosis 3849+ 10kb C> T mutation associated with severe pulmonary disease and male fertility. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1996. 153(2): p. 858-860.
39. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153:S4.
40. Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Sands D, et al. Clinical phenotype and genotype of children with borderline sweat test and abnormal nasal epithelial chloride transport. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:929.
41. Alton EW, Currie D, Logan-Sinclair R, et al. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3:922.

42. Boyle MP, Diener-West M, Milgram L, et al. A multicenter study of the effect of solution temperature on nasal potential difference measurements. *Chest* 2003; 124:482.
43. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5:71.
44. Wells J, Rosenberg M, Hoffman G, et al. A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics* 2012; 129:e339.
45. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2001 Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2002.
46. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report to the Center Directors, 2014.
47. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147:S37.
48. Gilljam M, Ellis L, Corey M, et al. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004; 126:1215.
49. Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimaraes RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009; 75: 806-13.
50. Elmas C. Kistik fibroziste diğer sistem belirti ve bulguları.. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 179-96.
51. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111: 1081-6.
52. Davis, PB. Pathophysiology of the lung disease in cystic fibrosis. In: *Cystic Fibrosis*, Davis, PB (Ed), Marcel Dekker, New York 1993. p.193.
53. Taussig, LM. Cystic fibrosis: An overview. In: *Cystic Fibrosis*, Taussig, LM (Ed), Thieme-Stratton, New York 1984. p.1.
54. Flume PA, Strange C, Ye X, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128:720.
55. <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-of-pulmonary-disease>.

56. Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16: 231-6.
57. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J* 2000; 16: 464-71.
58. Balfour IM, Elborn JS. Clinical aspects of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007; 137-291.
59. Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003; 361: 681-9
60. Davis, PB. Pathophysiology of the lung disease in cystic fibrosis. In: *Cystic Fibrosis*, Davis, PB (Ed), Marcel Dekker, New York 1993. p.193.
61. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 80-5.
62. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007; 151:134.
63. Hayes D Jr, Tobias JD, Mansour HM, et al. Pulmonary hypertension in cystic fibrosis with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:898.
64. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139:359.
65. Cystic Fibrosis Foundation. *Cystic Fibrosis Foundation patient registry*. In: 2015 Annual Data Report, Bethesda, Maryland 2016.
66. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:627.
67. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:802.
68. Sabati AA, Kempainen RR, Milla CE, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9:365.

69. Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1346.
70. Woodley FW, Machado RS, Hayes D Jr, et al. Children with cystic fibrosis have prolonged chemical clearance of acid reflux compared to symptomatic children without cystic fibrosis. *Dig Dis Sci* 2014; 59:623.
71. <https://uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-gastrointestinal-disease>.
72. Gelfond D, Ma C, Semler J, Borowitz D. Intestinal pH and gastrointestinal transit profiles in cystic fibrosis patients measured by wireless motility capsule. *Dig Dis Sci* 2013; 58:2275.
73. Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:38.
74. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2:S24.
75. Farrelly PJ, Charlesworth C, Lee S, et al. Gastrointestinal surgery in cystic fibrosis: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 2014; 49:280.
76. Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR, et al. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343:85.
77. van der Doef HP, Kokke FT, Beek FJ, et al. Constipation in pediatric cystic fibrosis patients: an underestimated medical condition. *J Cyst Fibros* 2010; 9:59.
78. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, et al. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 146:189.
79. Fridge JL, Conrad C, Gerson L, et al. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:212.
80. Holmes M, Murphy V, Taylor M, Denham B. Intussusception in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66:726.
81. Littlewood JM. Cystic fibrosis: gastrointestinal complications. *Br Med Bull* 1992; 48:847.
82. Fakhoury K, Durie PR, Levison H, Canny GJ. Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1992; 67:1204.

83. El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, et al. Rectal prolapse and cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60:110.
84. Ferry, G, Klish, WJ, Borowitz, D, et al. Consensus Conference: Gastrointestinal Problems in Cystic Fibrosis. In: *Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis*, vol II, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, MD, 1991.
85. Wallace CS, Hall M, Kuhn RJ. Pharmacologic management of cystic fibrosis. *Clin Pharm* 1993; 12:657.
86. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005; 115:e463.
87. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2011; 140:153.
88. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:261.
89. Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32:1626.
90. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010; 33:2697.
91. Moran A, Pillay K, Becker DJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:65.
92. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2:S29.
93. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, et al. Liver disease in cystic fibrosis presents as non-cirrhotic portal hypertension. *J Cyst Fibros* 2017; 16:e11.
94. Colombo C, Battezzati PM. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:748.

95. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:122.
96. Grey V, Atkinson S, Drury D, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics* 2008; 122:1014.
97. Bhudhikanok GS, Wang MC, Marcus R, et al. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Pediatr* 1998; 133:18.
98. Aris RM, Renner JB, Winders AD, et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:186.
99. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010; 86:1.
100. Lipnick RN, Glass RB. Bone changes associated with cystic fibrosis. *Skeletal Radiol* 1992; 21:115.
101. Merkel PA. Rheumatic disease and cystic fibrosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1563.
102. Dodge JA. Male fertility in cystic fibrosis. *Lancet* 1995; 346:587.
103. Taussig LM, Lobeck CC, di Sant'Agnese PA, et al. Fertility in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1972; 287:586.
104. McCallum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL, et al. Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes. *Chest* 2000; 118:1059.
105. Boyd JM, Mehta A, Murphy DJ. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. *Hum Reprod* 2004; 19:2238.
106. von Drygalski A, Biller J. Anemia in cystic fibrosis: incidence, mechanisms, and association with pulmonary function and vitamin deficiency. *Nutr Clin Pract* 2008; 23:557.
107. Uijterschout L, Nuijsink M, Hendriks D, et al. Iron deficiency occurs frequently in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49:458.

- 108.** <https://uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-the-treatment-of-lung-disease>.
- 109.** Kalydeco prescribing information, revised 5/2017. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/203188s019lbl.pdf
(Accessed on June 01, 2017).
- 110.** Manufacturer's prescribing information for Kalydeco (ivacaftor) tablets.
Available at: http://pi.vrtx.com/files/uspi_ivacaftor.pdf.
- 111.** United States Food and Drug Administration, MedWatch, Safety labeling changes for Kalydeco (ivacaftor) tablets, December 2014. Available at:
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm429779.htm>
(Accessed on January 31, 2015).
- 112.** Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 2012; 142:718.
- 113.** Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012; 67:12.
- 114.** Rowe SM, McColley SA, Rietschel E, et al. Lumacaftor/Ivacaftor Treatment of Patients with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del-CFTR. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:213.
- 115.** Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377:2013.
- 116.** Prescribing information for SYMDEKO, 2/2018. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210491lbl.pdf
(Accessed on February 27, 2018).
- 117.** Weinberger M. Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:77.
- 118.** Duncan FG. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. *Respir Care* 2007; 52: 1176-93
- 119.** Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 24-9.

120. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2005; 116: e549-54
121. Suri R, Metcalfe C, Lees B, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1316-21.
122. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al; Pulmozyme Study Group. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-42.
123. Minasian CC, Wallis C, Bush A. Mannitol as a mucolytic in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2007; 100: 53-6
124. . Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2007; 176: 957-69.
125. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:957.
126. Dodd ME, Prasad SA. Physiotherapy management of cystic fibrosis. *Chronic Respir Dis* 2005; 2: 139-49.
127. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54:522.
128. Daniels, T. Physiotherapeutic management strategies for the treatment of cystic fibrosis in adults. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2010;3:201–212.
129. Donaldson, S.H., Bennett, W.D., Zeman, K.L., Knowles, M.R., Tarran, R., Boucher, R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:241–250.
130. Salh W, Bilton D, Dodd M, Webb AK. Effects of exercise and physiotherapy in aiding sputum expectoration in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1989; 44: 1006-8.
131. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD002203.

- 132.** Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:807.
- 133.** Morrell MR, Pilewski JM. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* 2016; 37:127.
- 134.** Yusef RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1264.
- 135.** Liou TG, Adler FR, Cahill BC, et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001; 286:2683.
- 136.** Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1.
- 137.** Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:363.
- 138.** Hadjiliadis D, Steele MP, Chaparro C, et al. Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring panresistant bacteria other than Burkholderia cepacia, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:834.
- 139.** Boyle MP. Update on maintaining bone health in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12:453.
- 140.** The International Society for Heart and Lung Transplantation. Heart/Lung Registries. <http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>
- 141.** Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, et al. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J Clin Pharmacol* 1994; 34:158.
- 142.** Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic

- fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1932.
143. Wallace CS, Hall M, Kuhn RJ. Pharmacologic management of cystic fibrosis. *Clin Pharm* 1993; 12:657.
 144. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr* 1995; 127:681.
 145. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2:S29.
 146. Colombo C, Battezzati PM. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:748.
 147. <https://uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-hepatobiliary-disease>.
 148. Bloom AI, Verstandig A. SCVIR 2002 Film Panel case 2: TIPS for bleeding varices in cystic fibrosis and liver cirrhosis. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:533.
 149. Reilly JJ, Edwards CA, Weaver LT. Malnutrition in children with cystic fibrosis: the energy-balance equation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25:127.
 150. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:832.
 151. Roy CC, Darling P, Weber AM. A rational approach to meeting macro- and micronutrient needs in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3 Suppl 1:S154.
 152. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:832.
 153. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016; 137.

154. Kalnins D, Corey M, Ellis L, et al. Failure of conventional strategies to improve nutritional status in malnourished adolescents and adults with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147:399.
155. Graham-Maar, R.C., et al., Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *The American journal of clinical nutrition*, 2006. 84(1): p. 174-182.
156. Borowitz, D., R.D. Baker, and V. Stallings, Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2002. 35(3): p. 246-259.
157. Huang, S.H., et al., Vitamin E status in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *The Journal of pediatrics*, 2006. 148(4): p. 556-559.
158. Tangpricha, V., et al., An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012. 97(4): p. 1082-1093.
159. Williams SG, Ashworth F, McAlweenie A, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with cystic fibrosis. *Gut* 1999; 44:87.
160. Munck A, Malbezin S, Bloch J, et al. Follow-up of 452 totally implantable vascular devices in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004; 23:430.
161. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn MB, et al. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J* 1959; 2: 257-66.
162. Association MSotAL. American Thoracic Society Standardization of Spirometry, 1994. Update 2012.
163. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. General considerations for lung function testing. *European Respiratory Journal*. 2005; 26 (1):153-61
164. Enright PL, Sherril DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158 (5):1384,7.
165. Tillquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE, Kummerlen C, Leung R, Stollery D, et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for

- assessing quadriceps muscle layer thickness. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2014;38(7) 886-90.
- 166.** Vishwanath. T. Thimmaiah, Geetha MJ, Keval P Jain. Evaluation of Thickness of Normal Diaphragm by B Mode Ultrasound. *IJCMR* 2016;3 (9): 2658-60.
- 167.** Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.
- 168.** Aydemir Omer, Güvenir T, Küey L, Kültür S.(1997). Reliability and Validity of the Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turkish journal of psychiatry*. 1997;8(4): 280-287.
- 169.** Ware JE, Sherbourne CD The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care*,1992, 30:473-83
- 170.** Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N. ve ark. SF-36'nın Türkçe için güvenilirliği ve geçerliliği. *Ege Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Dergisi*.1999
- 171.** Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs JM. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual Life Res*. 2003 Feb;12(1):63-76.
- 172.** Quittner AL, Sweeny S, Watrous M, Munzenberger P, Bearss K, Gibson Nitza A, Fisher LA, Henry B. Translation and linguistic validation of a disease-specific quality of life measure for cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol*. 2000 Sep;25(6):403-14.
- 173.** Er B, Kiper N, Çelebioğlu E, Özçelik U, Emri S. Prevalance of Depression and Anxiety Symptoms and Clinical Characteristics of Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Posters/Journal of Cystic Fibrosis* 2016; 15: 51-120.
- 174.** R. Gersten, B. Cannon, M. Bowen, E. Davies, A.W. Brown. Evaluation of Depression and Anxiety and Their Influence on Outcomes in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;197:A4887.
- 175.** Gökdemir Y, Erdem E, Akpınar İN, Ersu R, Karadağ B, Karakoc F. Other risk factors associated with mortality in moderate and severe cystic fibrosis patients. *Turk Arch Ped* 2012; 47: 267-71.
- 176.** de Benoist B et al., eds. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008.

177. Satman I, Ozbey N et al. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in Turkish adults. *Endocrine Abstracts* 2013. 32:135.
178. McCauley LA, Thomas W, Laguna TA, Regelman WE, Moran A, Polgreen LE. Vitamin D Deficiency Is Associated with Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Feb; 11(2): 198–204.
179. Bekir M, Kocakaya D, Olgun Yıldızeli Ş, Arıkan H, Eryüksel E, Ceyhan B. The Relationship Between Vitamin D Levels and Lung Function, Clinical Indices, Depression and Anxiety Symptoms in Adult Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 193;2016:A1773.
180. Dadaci Z, Borazan M, Kiyici A, Oncel Acir N. Plasma vitamin D and serum total immunoglobulin E levels in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol.* 2014 Sep;92(6):e443-6.
181. Sahlberg ME1, Svantesson U, Thomas EM, Strandvik B. Muscular strength and function in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2005 May;127(5):1587-92.
182. Demiroglu M, Özkan K, Gür V, Öztürk K, Özkut A, Aykut S. Effect of hand dominance in grip and pinch strength and reference values in adults. *Medical Journal of Bakırköy* 2017; 13: 184-189.
183. Yamada E, Takeuchi M, Kurata M, Tsuboi A, Kazumi T, Fukuo K. Low haemoglobin levels contribute to low grip strength independent of low-grade inflammation in Japanese elderly women. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(3):444-51.
184. Smith MP, Standl M, Berdel D, von Berg A, Bauer CP, Schikowski T, Koletzko S, Lehmann I, et al. Handgrip strength is associated with improved spirometry in adolescents. *PLoS ONE* 13(4):e0194560
185. Mead L, Watson H, Haword CS. Hand grip strength and DXA in adults with cystic fibrosis. *Posters/Journal of Cystic Fibrosis* S110-111
186. Berger J, Bunout D, Barrera G, de la Maza MP, Henriquez S, Leiva L, et al. Rectus femoris (RF) ultrasound for the assessment of muscle mass in older people. *Arch Gerontol Geriatr* 2015;61:33–38.
187. Arts MP, Pillen S, Schelnaas J et al. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle & Nerve.* Jan 10: 32-41.

188. Thomaes, T, Thomis M, Onkelinx S, Coudyzer W, Cornelissen V, Vanhees L. Reliability and validity of the ultrasound technique to measure the rectus femoris muscle diameter in older CAD-patients. *BMC Medical Imaging*, 12, 7.
189. Eryüksel E, Cimsit C, Bekir M, Cimsit Ç, Karakurt S. Diaphragmatic thickness fraction in COPD. *Respiratory Care* 2017 62:12. 1565-1570.
190. McCool FD, Benditt JO, Conomos P, Anderson L, Sherman CB, Hoppin Jr FG. Variability of diaphragm structure among healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1323–8.
191. Enright S, Chatham K, Ionescu A, Unnithan V, Shale D. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2007-6:384-390.
192. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 1989;146:1440–1446.
193. Moço VJ et al. Pulmonary function, functional capacity and quality of life in adults with cystic fibrosis. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)* 2015: 21. 198-202.
194. Pascal I, Trofor A, Lorean L, Filipeanu D, Trofor L. Depression, anxiety and panic disorders in chronic obstructive pulmonary disease patients: correlations with tobacco use, disease severity and quality of life. *Tobacco Induced Diseases* 2017;15:23
195. Staab D, Wenninger K, Gebert N, et al. Quality of life in patients with cystic fibrosis and their parents: what is important besides disease severity? *Thorax* 1998; 53:727-731.
196. Havermans T, Copaert K, Dupont L. Quality of life in patients with Cystic Fibrosis: Association with anxiety and depression. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008; 6:581-584.
197. Mead et al. Handgrip strength is associated with disease severity in adults with CF. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(2): S101.
198. Akpınar P, İçağasıoğlu A. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkisi. *Turk J Osteoporos* 2012;18(1).

EKLER

Ek1 - HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. Kendimi gergin, 'patlayacak gibi' hissediyorum.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, bazen
- Hiçbir zaman

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- Aynı eskisi kadar
- Pek eskisi kadar değil
- Yalnızca biraz eskisi kadar
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3. Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- Evet, ama çok da şiddetli değil
- Biraz, ama beni endişelendirmiyor
- Hayır, hiç öyle değil

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
- Şimdi pek o kadar değil
- Şimdi kesinlikle o kadar değil
- Artık hiç değil

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, ama çok sık değil
- Yalnızca bazen

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

- Hiçbir zaman
- Sık değil
- Bazen
- Çoğu zaman

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- Kesinlikle
- Genellikle
- Sık değil
- Hiçbir zaman

8. Kendimi sakin, durgunlaşmış gibi hissediyorum.

Hemen hemen her zaman

Çok sık

Bazen

Hiçbir zaman

9. Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

Hiçbir zaman

Bazen

Oldukça sık

Çok sık

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

Kesinlikle

Gerektiği kadar özen göstermiyorum

Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum

Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11. Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

Gerçekten de çok fazla

Oldukça fazla

Çok fazla değil

Hiç değil

12. Olacakları zevkle bekliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Her zamankinden biraz daha az

Her zamankinden kesinlikle daha az

Hemen hemen hiç

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

Gerçekten de çok sık

Oldukça sık

Çok sık değil

Hiçbir zaman

14. İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

Sıklıkla

Bazen

Pek sık değil

Çok seyrek

Ek2 - MF07-01 ÇALIŞMASI YAŞAM KALİTESİ (SF36) FORMU

Adı-Soyadı:

Tarih:

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel 1

Çok iyi 2

İyi 3

Orta 4

Kötü 5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi 1

Geçen seneden biraz daha iyi 2

Geçen sene ile aynı 3

Geçen seneden biraz daha kötü 4

Geçen seneden çok daha kötü 5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır.

Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır ? Öyleyse ne kadar ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

AKTİVİTELER

1 Evet, çok kısıtlıyor

2 Evet, çok az kısıtlıyor

3 Hayır, hiç kısıtlamıyor

a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar 1 2 3

b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling,golf 1 2 3

c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak 1 2 3

d. Pek çok katı çıkmak 1 2 3

e. Tek katı çıkmak 1 2 3

f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek 1 2 3

g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek 1 2 3

h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek 1 2 3

i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek 1 2 3

j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek 1 2 3

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

1 EVET 2 HAYIR

a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti 1 2

b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması 1 2

c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama 1 2

d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması 1 2

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

1 EVET 2 HAYIR

a. İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu ? 1 2

b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması 1 2

c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama 1 2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç 1

Çok az 2

Orta derecede 3

Biraz 4

Oldukça 5

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç 1

Çok az 2

Orta 3

Çok 4

İleri derecede 5

Çok şiddetli 6

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç 1

Çok az 2

Orta 3

Çok 4

İleri derecede 5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

1 Her Zaman

2 Çoğu Zaman

3 Bir Kısım

4 Bazen

5 Çok Nadir

6 Hiçbir Zaman

a. Kendinizi capcanlı hissediyormusunuz? 1 2 3 4 5 6

b. Çok sinirli bir kişi misiniz? 1 2 3 4 5 6

c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyormusunuz? 1 2 3 4 5 6

d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi? 1 2 3 4 5 6

e. Çok enerjiniz var mı? 1 2 3 4 5 6

f. kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi? 1 2 3 4 5 6

g. Yıpranmış hissettiniz mi? 1 2 3 4 5 6

h. Mutlu bir insan mıydınız? 1 2 3 4 5 6

i. Yorulmuş hissettiniz mi? 1 2 3 4 5 6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Her zaman 1

Çoğu zaman 2

Bazı zamanlarda 3

Çok az zaman 4

Hiçbir zaman 5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

1 Tamamen Doğru

2 Çoğunlukla Doğru

3 Bilmiyorum

4 Çoğunlukla Yanlış

5 Tamamen Yanlış

a. Diğer insanlardan biraz daha kolay

hasta oluyorum 1 2 3 4 5

b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım 1 2 3 4 5

c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum 1 2 3 4 5

d. Sağlığım mükemmel 1 2 3 4 5



Ek 3: CFQ-R Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi

Adölesan ve Erişkinler (14 yaş ve üzeri hastalar için)

Sağlığınla ilgilenenlerin hastalığın ve tedavilerinin günlük hayatın üzerine etkilerini anlamaları sağlığını takip etmeleri ve tedavilerini ayarlamalarına yardım edecektir. Bu nedenle, bu anket özellikle kistik fibrozisli kişiler için hazırlanmıştır. Bu formu doldurmadaki istekliliğin için çok teşekkürler.

Açıklama: Aşağıdaki sorular senin algıladığın şekli ile sağlığının güncel durumu ile ilgilidir. Buradan elde ettiğimiz bilgi günlük yaşamında kendini nasıl hissettiğini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Lütfen tüm soruları yanıtla. Doğru ya da yanlış yanıt yoktur! Eğer nasıl yanıt vereceğinden emin değilsen durumuna en uygun yanıtı seç.

Bölüm I. **Demografik**

Lütfen senin için uygun olan yanıt yerini doldur yada kutucuğu işaretle.

A. Doğum tarihin nedir?

Tarih/...../.....

Ay Gün

Yıl

B. Cinsiyetin nedir ?

Erkek Kız

C. **Son iki hafta içinde** tatile gittin mi ya da **sağlığın ile ilgili olmayan** nedenlerle okul ya da işten uzak kaldın mı?

Evet Hayır

D. Şu andaki evlilik durumun nedir?

Bekar/ hiç evlenmemiş

Evli

Dul

Boşanmış

Ayrı

Yeniden evlenmiş

Biriyle birlikte yaşıyor

E. Aşağıdakilerden hangisi senin ırksal kökenini en iyi tanımlar?

- Türk
- Balkanlar
- Ortadoğu kökenli
- Orta Asya Kökenli
- Diğer (Belirtiniz):
- Bu soruya cevap vermemeyi tercih ediyorum.

F. Okulda bitirdiğin en son sınıf hangisi?

- Lise ya da daha az
- Lise diploması
- Meslek lisesi
- Üniversite
- Yüksek lisans
- Doktora ve üstü

G. Aşağıdakilerden hangisi şu andaki iş ya da okul durumunu en iyi belirtiyor?

- Okula gidiyor
- Evde eğitim dersleri alıyor
- İş arıyor
- Tüm gün ya da yarım gün çalışıyor (ev dışı ya da evden yönetilen bir iş)
- Ev hanımı
- Sağlığım nedeni ile okula gitmiyor ya da çalışmıyor
- Başka nedenlerle çalışmıyor

Bölüm II. Yaşam Kalitesi

Lütfen yanıtına uyan kutuyu işaretle.

Son iki hafta içinde şunlar dolayısıyla ne kadar zorluk çektin:	Çok	Biraz	Çok az	Hiç
1. Koşma ya da spor gibi ağır aktiviteleri yapmakta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Akranlarım kadar hızlı yürümekte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Kitap, çanta ya da alışveriş malzemelerini taşımakta ya da kaldırmakta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Bir kat merdiven çıkmada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Merdivenleri akranlarım kadar hızlı çıkmakta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Son iki hafta içinde hangi sıklıkta şunları hissettin	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Hiç
6. İyi hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Endişeli hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. İşe yaramaz hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Yorgun hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Enerji dolu (enerjik) hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Bitkin hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Üzgün hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lütfen yanıtına uyan seçeneği yuvarlak içine al.

Lütfen her soru için tek bir yanıt seç.

Son iki hafta içindeki sağlık durumunu düşününce:

13. Yürümek konusunda ne kadar zorluk yaşadın?

1. Yorulmadan uzun süre yürüyebilirsin
2. Uzun süre yürüyebilirsin ama yoruluyorsun
3. Uzun süre yürüyemezsin çünkü çabuk yoruluyorsun
4. Yapabildiğin zamanlarda yürümekten kaçınıyorsun çünkü senin için çok yorucu

14. Yemek yemek konusunda ne düşünüyorsun?

1. Yemekleri düşünmek bile kötü hissetmene neden oluyor
2. Yemek yemekten hiçbir zaman hoşlanmıyorsun
3. Yemek yemekten bazen hoşlanabiliyorsun
4. Yemek yemekten her zaman hoşlanıyorsun

15. Tedavilerin günlük yaşantını hangi ölçüde zorlaştırıyor?

1. Hiç
2. Biraz
3. Orta derecede
4. Çok

16. Son zamanlarda tedavilerin için her gün ne kadar zaman harcıyorsun?

1. Çok
2. Biraz
3. Çok az
4. Hemen hemen hiç

17. Her gün tedavilerini uygulamak (ilaçlar dahil olmak üzere) senin için ne kadar zor?

1. Hiç değil
2. Biraz
3. Orta derecede
4. Çok

18. Şu anda sağlığının nasıl olduğunu düşünüyorsun?

1. Mükemmel
2. İyi
3. Fena değil
4. Kötü

Lütfen yanıtın için uygun kutuyu seç.

Son iki hafta içindeki sağlığını düşününce, her cümle senin için ne ölçüde doğru veya yanlış belir.	Çok doğru	Biraz doğru	Biraz yanlış	Çok yanlış
19. Fiziksel efordan sonra toparlanmakta zorluk çekiyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Koşma ve spor gibi ağır aktiviteleri kısıtlamak zorundayım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Yemek yemek için kendimi zorlamam gerekiyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. İstedğimden çok evde kalmak zorundayım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Hastalığımı başkaları ile konuşurken kendimi rahat hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Çok zayıf olduğumu düşünüyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Yaşlılarımdan farklı görüldüğümü düşünüyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Dış görünüşümle ilgili kendimi kötü hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. İnsanlar benim bulaşıcı bir hastalığa sahip	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

olmamdan korkuyorlar

28. Arkadaşlarımla çok bir araya geliyorum
29. Öksürüğümün diğerlerini rahatsız ettiğini düşünüyorum
30. Gece dışarı çıkarken kendimi rahat hissediyorum
31. Kendimi sıklıkla yalnız hissediyorum
32. Kendimi sağlıklı hissediyorum
33. Gelecek için kendim ile ilgili plan yapmak zor (örneğin üniversiteye gitme, evlenme, işte ilerleme vs)
34. Normal bir yaşam sürüyorum

Bölüm III. Okul, İş ve Günlük Aktiviteler

35-38. Sorular okul, iş veya diğer günlük işler içindir.

35. Son iki hafta içinde okul ödevlerin, profesyonel işin ya da diğer günlük aktivitelerini yaparken ne ölçüde zorluk çektin?

1. Hiç zorluk yaşamadın
2. Yapmayı başardın ama zorluk çektin
3. Geri kaldın
4. Bu aktiviteleri hiç yapamadın

36. Son iki hafta içinde, hastalığın ya da tedavilerin nedeni ile hangi sıklıkta okul ya da işe gidemedin ya da günlük aktivitelerini tamamlayamadın?

- Her zaman Sık Bazen Hiç

37. Okul, iş ya da kişisel amaçlarına ulaşmanı kistik fibrozis hastalığın hangi sıklıkta engelliyor?

- Her zaman Sık Bazen Hiç

38. Alış veriş yapmak ya da bankaya gitmek gibi işlerini yapmanı kistik fibrozis hastalığın hangi sıklıkta engelliyor?

Her zaman Sık Bazen Hiç

Bölüm IV. Yakınmalarla ilgili zorluklar

Lütfen yanıtını belirten kutuyu seç.

Son iki hafta içinde nasıl hissettiğini belirt	Çok	Biraz	Çok az
39. Kilo almada zorlandın mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Göğsünde doluluk hissettin mi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Gün içinde öksürdün mü?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Balgam çıkarmak zorunda kaldın mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. Balgamın genelde nasıl oldu?			
<input type="checkbox"/> Berrak <input type="checkbox"/> Berrak-sarı <input type="checkbox"/> Sarımsı yeşil <input type="checkbox"/> Yeşil ve kanlı <input type="checkbox"/> Bilmiyorum			

Son iki hafta içinde ne sıklıkta:	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Hiç
44. Hışıltın (hırıltın) oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. Nefes almada zorlandın?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Öksürdüğün için gece uyandın?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Barsaklarında gazla ilgili problemlerin oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. İshalin oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. Karın ağrın oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Yemek yeme problemlerin oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lütfen tüm soruların yanıtlandığından emin

ol. YARDIMIN İÇİN TEŞEKKÜR

EDERİZ...