

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**3-18 YAŞ KİSTİK FİBROZİS TANILI HASTALARIN SOLUNUM
FONKSİYONLARININ İMPULS OSİLOMETRİ VE SİRİOMETRİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayfer SAKARYA GÜNEŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2014

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**3-18 YAŞ KİSTİK FİBROZİS TANILI HASTALARIN SOLUNUM
FONKSİYONLARININ İMPULS OSİLOMETRİ VE SPİROMETRİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayfer SAKARYA GÜNEŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zeynep Seda UYAN

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Şükrü HATUN

Etik Kurul Onay Tarihi: 18.12.2012 KAEK 2012/156

2014

ÖNSÖZ

Çalışmam süresince her türlü yardım ve fedakârlığı sağlayan, güler yüzü ile çalışmama ışık tutan, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, ayrıca bilgi ve tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Zeynep Seda Uyan'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimdeki ilgi ve emeklerinden ötürü başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şükrü Hatun olmak üzere anabilim dalımızın diğer saygıdeğer öğretim üyelerine,

Hastaların solunum fonksiyon testlerinin yapılması aşamasında gösterdiği titiz çalışma için tıbbi teknisyen Oğuz Yıldırım'a,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları klinik ve poliklinik sağlık çalışanlarına,

Çalışmaya katılan tüm çocuklar ve ailelerine,

Maddi ve manevi destekleri ile her koşulda yanımda olan ve bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan aileme,

Her zaman olduğu gibi tezimin hazırlanması sırasında da beni cesaretlendiren, sonsuz ve karşılıksız desteğini esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamı, bu süreçte aramıza katılan sonsuz huzur ve enerji kaynağım olup farkında olmasa da sakinliği ile bitirmeme en çok katkı sağlayan biricik oğluma ithaf ediyorum.

KISALTMALAR DİZİNİ

ABPA: Allerjik bronkopulmoner aspergillozis

ATS: Amerikan Toraks Derneği

AX: Reaktans alanı

DNA: Deoksiribonükleik asit

ERV: Ekspiratuar rezerv hacim

F-aktin: Filamantöz aktin

FEF_{%25-75}: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı

FEV1: Zorlu ekspirasyon 1. saniye hacmi

Fres: Rezonans frekansı

FOT: Zorlu osilasyon teknikleri

FVC: Zorlu vital kapasite

IKS: İnhale kortikosteroid

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

IL-10: İnterlökin 10

IRT: İmmunreaktif tripsinojen

IRV: İnspiratuar rezerv hacim

İOS: İmpulse osilometri

KF: Kistik Fibrozis

KFTR: Kistik Fibrozis Transmembran Regülator

MRSA: Metisillin dirençli S. aureus

NPD: Burun transepithelial potansiyel farkı

PEF: Zirve ekspiratuvar akım

PEP: pozitif ekspiratuvar basınç

R: Rezistans

Rint: İnterrupter teknik

RV: rezidual hacim

SFT: Solunum fonksiyon testi

SK Skoru: Shwachman-Kulczycki Skoru

SpO₂: Pulse oksimetre ile ölçülen arterial oksijen satürasyonu

SPSS: Statistical Package for Social Sciences Statistical Software

sRaw: pletismografi

TİS: tobramisin inhalasyon solüsyonu

TLC: Total akciğer kapasitesi

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

TV: Tidal hacim

ÜSY: Üst solunum yolu

VEST: yüksek frekanslı göğüs kompresyonu

X: Reaktans

Z: İmpedans

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Kistik Fibrozis’de yaşlara göre klinik bulgular.....	10
Tablo 2: KF’li hastalarda akut pulmoner alevlenme bulguları.....	13
Tablo 3: Ter testi sonuçları.....	16
Tablo 4: Kistik Fibrozisli Hastalarda Transplantasyon Endikasyonları.....	22
Tablo 5: SFT’de obstrüktif ve restriktif paterndeki değişiklikler.....	26
Tablo 6: Çalışma planı.....	35
Tablo 7: Kontrol ve çalışma grubunun antropometrik verileri.....	38
Tablo 8: Hastaların demografik verileri.....	39
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun impulse osilometri sonuçları.....	42
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubu spirometri sonuçları.....	43
Tablo 11: Hastaların spirometri değerleri ile impuls osilometri değerleri korelasyonu...	44
Tablo 12: Psuedomonas kolonizasyonu varlığına göre İOS değerlerinin korelasyonu ...	45

RESİMLER DİZİNİ

RESİM 1: IOS Cihazının Komponentleri.....	30
---	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:KFTR mutasyonları.....	4
Şekil 2: Spirometri akım-hacim halkası.....	25
Şekil 3:Normal rezistans grafiği.....	28
Şekil 4:Normal reaktans grafiği.....	28



EKLER DİZİNİ

Ek 1. Hastaların ilk başvuru bilgi formu.....	59
Ek 2. Kistik Fibrozis Semptom Sorgulama Formu.....	60
Ek 3. Shwachman-Kulczycki Skoru.....	61
Ek 4. Hasta Bilgilendirme ve Onam Formu.....	62



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
KISALTMALAR DİZİNİ.....	II
TABLOLAR DİZİNİ	IV
RESİMLER DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
EKLER DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. AMAÇ.....	2
3. GENEL BİLGİLER	3
3.1. KİSTİK FİBROZİS	3
3.1.1. Epidemiyoloji.....	3
3.1.2. Genetik.....	3
3.1.3. Kistik Fibrozisin Patogenezi	5
3.1.3.1. Akciğer Hastalığı Patogenezi	5
3.1.4. Klinik	9
3.1.4.1. Solunum Sistemi	10
3.1.5. Tanı	14
3.1.5.1. Yenidoğan Tarama Programı	15
3.1.5.2. Ter Testi	15
3.1.5.3. Mutasyon Analizi	16
3.1.5.4. Nazal Potansiyel Farkı	17
3.1.6. Tedavi	17
3.1.6.1. Solunum Sistemi Tedavisi.....	18
3.1.6.1.1.Mukosilyer Klirensin Arttırılması.....	18
3.1.6.1.1.1 Fizyoterapi	18
3.1.6.1.1.2 Mukolitik Ajanlar.....	18
3.1.6.1.2.Enfeksiyonların Tedavisi.....	19
3.1.6.1.3 Kronik Kolonizasyon Tedavisi ve İn hale Antibiyotikler	20
3.1.6.1.4 Antiinflamatuvar Tedavi	21
3.1.6.2. Transplantasyon	21
3.1.6.3. Gen Tedavisi	22
3.1.6.4. KF’de Yeni Tedavi Yöntemleri.....	22

3.2. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ	23
3.2.1. Spirometri	24
3.2.2. İmpulse Osilometri	26
3.2.2.1 İOS Çalışma Şekli	27
3.2.2.2. IOS Cihazının Tanıtımı	30
3.2.2.3. IOS Klinik Uygulamaları	31
3.2.2.4. İOS'nin Diğer Tekniklerle Karşılaştırılması	31
3.3. KİSTİK FİBROZİS VE SOLUNUM FONKSİYONLARI	32
4. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4.1. Çalışma Grubu	34
4.2. Kontrol Grubu	35
4.3. Solunum Fonksiyon Testleri	36
4.4. İstatistiksel Analiz	37
5. BULGULAR	38
6. TARTIŞMA	46
7. SONUÇLAR	53
8. ÖZET	55
9. İNGİLİZCE ÖZET	57
10. EKLER	59
11. KAYNAKLAR	63

1.GİRİŞ

Beyaz ırkın en sık rastlanılan ölümcül kalıtsal hastalığı olarak bilinen kistik fibrozis (KF), Kistik Fibrozis Transmembran Regülator (KFTR) protein denilen ve ekzokrin epitel hücre membranında aktif klor transportunu sağlayan bir proteinin mutasyonu sonucu oluşur. KF'li hastalarda KFTR genindeki mutasyon nedeni ile epitelyal membranlarda su ve elektrolit transportunda oluşan değişiklikler sonucu akciğer, pankreas, barsaklar, hepatobilyer sistem, genitoüriner sistem gibi değişik organ sistemlerine ilişkin belirtiler ortaya çıkar.

KF'da solunum sistemi tutulumu mortalite ve morbiditenin %90'ından sorumludur (1). Doğumda akciğerleri normal olan hastaların sıklıkla infant döneminde, klinik olarak semptomlar ortaya çıkmadan akciğer tutulumunun başladığı gösterilmiştir. Akciğer tutulumunun erken gösterilmesi, yakın takip edilmesi ve erken tedavi yaklaşımı ile prognozun iyileştiği belirtilmektedir (2,3,4).

KF'de havayolu hastalığının tanısı ve takibinde solunum fonksiyon testleri (SFT) çok önemli yere sahiptir. Solunumsal parametrelerin uzun dönem izlemi, erken müdahaleye ve böylece prognozu iyileştirmeye olanak sağlar. KF'li hastalarda havayolu obstüksiyonunu değerlendirmede konvansiyonel spirometrik testler temel yöntem olarak kabul edilmektedir. FEV1, hastalığın gidişatını ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için objektif bir parametre; ayrıca akut alevlenme göstergesi ve prognostik faktör olarak kabul görmüştür (5).

Konvansiyonel spirometrinin doğru sonuç vermesi için, tekrarlanan zorlu ekspirasyon manevralarının yapılabilmesi, işlemin anlaşılması ve yeterli süre ile kooperasyon gerekmektedir. 3-5 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada; 6 yaş altında henüz uygulanabilir bir test olarak kabul edilemeyeceği; ancak çok iyi denetim ile seçilmiş hastalarda %55 oranında testin doğru olarak yapılabildiği gösterilmiştir (6). Bu nedenle; erken yaştaki çocuklarda KF ve diğer solunum yolu hastalıklarında akciğer fonksiyonlarını doğru değerlendirebilmek için yeni noninvaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Konvansiyonel spirometri dışında pletismografi, respiratuvar inductans pletismografi, zorlu osilasyon teknikleri gibi teknikler ile ilgili çeşitli çalışmalar

mevcuttur, ancak küçük çocuklarda uygulama sorunu veya yöntemlerin pahalı olması gibi nedenlerle çoğu rutin takipte kullanılamamaktadır.

Son yıllarda; minimal kooperasyon gerektiren, normal tidal solunum süresince solunum fonksiyonunu ölçebilen zorlu osilasyon tekniklerinin küçük çocuklarda kullanımı gündeme gelmektedir. Zorlu osilasyon tekniklerinin ve bu tekniklerden biri olan impuls osilometrinin küçük çocuklardaki kullanımı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur.

İmpulse osilometri (İOS); solunum sisteminde, solunumsal impedansı ölçen noninvazif bir yöntemdir. İmpedans; rezistans ve reaktans parametrelerinden oluşur. Konvansiyonel spirometriden daha detaylı bilgiler alınabilir. Hava yolu rezistansının santral ve periferel bileşenleri arasındaki farkı göstermeye ve küçük hava yollarındaki erken patolojik değişiklikleri saptamaya yarar. Uygulanan tedavilerin çeşitli akciğer bölümlerindeki etkileri saptanabilir ve bronkodilatör yanıtı ölçülebilir.

KF hastalarının solunum fonksiyonlarını İOS yöntemi ile değerlendiren ve takip eden çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (7,8,9).

2.AMAÇ

Bu çalışmanın amacı;

- KF tanısı ile takipli, 3-18 yaş aralığındaki hastaların solunum fonksiyonlarının İOS yöntemi ile değerlendirilmesi ve takip edilmesi, aynı yaş grubundaki sağlıklı çocukların İOS sonuçları ile KF'li hastalarının İOS sonuçlarının karşılaştırılması,
- 6-18 yaş aralığındaki hastalarda spirometri yapabilenlere her iki testin birlikte uygulanması ve spirometri parametreleri ile İOS parametrelerinin korelasyonunun değerlendirilmesi,
- Çalışmanın devam ettiği dönemde akut alevlenme ile başvuran hastaların impuls osilometri ile değerlendirilmesi ve İOS sonuçlarının stabil dönemdeki ölçümler ile karşılaştırılmasıdır.

3.GENEL BİLGİLER

3.1.KİSTİK FİBROZİS

KF, beyaz ırkın en sık rastalanılan, otozomal resesif geçiş gösteren ölümcül hastalığıdır. Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör(KFTR) proteinini kodlayan gendeki mutasyon sonucu oluşur. KFTR proteinindeki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, bağırsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyal hücre membranında klor (Cl) transportunun bozulmasına neden olur (10,11,12).

Başvuru belirti ve bulguları genellikle tekrar eden akciğer enfeksiyonları, pankreatik yetmezlik ve ter testi yüksekliğidir. Ancak birçok hasta hafif veya atipik belirtiler ile başvurabilir. Bu yüzden başvuruda sadece birkaç olası semptom olması durumunda bile KF'den şüphelenilmelidir (13).

3.1.1.Epidemiyoloji

Yaklaşık 1/25 taşıyıcı sıklığı ve 1/2000-3500 canlı doğum insidansı ile beyaz ırktaki en yaygın ölümcül genetik geçişli hastalıktır. Cinsiyet baskınlığı yoktur. Görülme sıklığı etnik gruplara göre değişmekte olan hastalık, beyaz ırk dışında sık değildir (14,15).

Hastalık beyaz ırkta 1:3000, İspanyollarda 1:9200, amerikalı yerlilerde 1:10900, oranında görülmektedir (16). Siyah ırktaki Amerikalılarda daha az sıklıkta (1/17 000), siyah Afrikalılarda ise hemen hiç görülmemektedir. Vakaların, %80'ine 5 yaşından önce tanı konulmakta; %10'una ergenlik çağına kadar tanı konulamamaktadır. Az sayıdaki ve/veya hafif hastalıklı bazı olgulara 40-50 yaşına kadar tanı konulmamış olabilir (15).

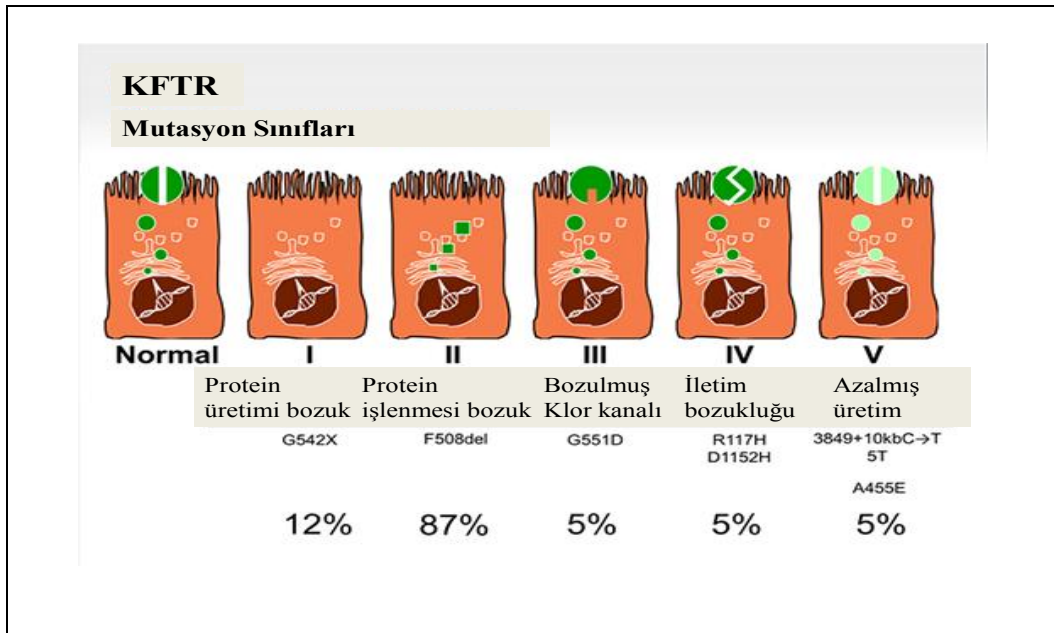
Ülkemizdeki gerçek sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte Güney Avrupa'da olduğu gibi 1/2000-4000 civarında olduğu varsayılmaktadır (17).

3.1.2.Genetik

7. kromozomun q22-31 bölgesinde bulunan KF geninin ürünü 230 kb uzunluğunda, 1.480 amino asit içeren Kistik Fibrozis Transmembran

Regülatör(KFTR) proteini olarak adlandırılır. KFTR, normal hücrede endoplazmik retikulumdan salgılanmakta, golgi cisimciğinde glikolize olmakta ve epitel hücresinin apikal membranına yerleşip cAMP ile aktive olan klor kanalı görevini görmektedir. KF, KFTR proteininin mutasyonu sonucu oluşur.(Şekil 1) Klinik ve genetik olarak heterojen olan KF’de 1900’den fazla mutasyon bildirilmiştir. Mutasyonun tipine göre bu aşamaların herhangi bir basamağında KFTR’nin yapımı etkilenmektedir ve hiç yapılamadığı gibi, kısmen fonksiyon gören bir protein de yapılabilmektedir (18).

KF mutasyonları 5 ana grupta sınıflanmaktadır (19). Grup I’de mutasyonları RNA işlevini bozarak hatalı protein üretimine neden olmaktadır. Grup II’deki mutasyonlar, sentezlenmiş olan proteinin olgunlaşma sürecinde bozulmaya neden olmaktadır. Grup III’deki mutasyonlar; klor iyon kanalının düzenlenmesinde bozukluğa neden olmaktadır. Grup IV’teki mutasyonlarda proteinin iyon iletimi ve klor iyonlarının taşınması bozulmaktadır. Bu hastalarda klor kanalının fonksiyonları ve pankreatik ekzokrin fonksiyonlar kısmen korunmaktadır. Grup V’te ise değişik mutasyonların kombinasyonlarına bağlı olarak KFTR klor kanalının fonksiyonel özelliklerinin değişmesinden çok protein miktarının tam ya da kısmi olarak azalması görülmektedir (18) (Şekil 1).



Şekil 1:KFTR mutasyonları

Genetik çalışma yapılabilen hastaların ancak %51,2'sinde mutasyon saptanabilmiştir. Türk toplumunun yüksek moleküler heterojenite göstermesi nedeni ile Kuzey Avrupa ve Amerika'da mutasyonların yaklaşık %70'ini oluşturan $\Delta F508$ mutasyonunun ancak az sayıda hastada saptandığı buna karşılık nadir bazı mutasyonların bulunduğu ileri sürülmektedir (20)

3.1.3.Kistik Fibrozisin Patogenezi

KF'de KFTR proteinin yapısal veya fonksiyonel defektine bağlı akciğer, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranlarında klor (Cl) transportu bozulmuştur (10,11,12). Bozuk KFTR proteini nedeni ile hücreden dışarıya klor sekresyonu olmazken sodyum kanallarının da ikincil etkilenmesi ile hücre içine sodyum girişi artar ve oluşan sekresyon su ve elektrolitten fakir hale gelir (19).

Tüm ekzokrin kanallarda anyon akımı bozulduğundan su hareketi yavaşlayarak mukusun dehidrate kalmasına ve duktuslarda tıkanıklığa neden olur. En sık tutulan organ akciğerlerdir. Bronşiyal obstrüksiyon ve staz, kronik enfeksiyon, inflamasyon, fibrozis ve bronşektaziye neden olur (21).

Sodyum transportunun malnutrisyon ve akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu saptanmış ve sodyum transportundaki anormallik ne kadar az ise solunum yolu fonksiyonları ve beslenme durumunun o derece iyi olduğu belirlenmiştir (22)

Sonuç olarak, KF'de ekzokrin kanallar koyu mukus tarafından tıkanır. Bunun sonucunda, akciğerlerde kronik bakteriyel enfeksiyonlar ve inflamasyon sonucu gelişen hava yolu obstrüksiyonu ve malabsorpsiyona neden olan pankreas ve safra yolları tıkanıklığı görülür.

3.1.3.1.Akciğer Hastalığı Patogenezi

Hastaların kliniğinin ağırlığını, yaşam kalitesini ve süresini belirlemesi nedeni ile KF'de tutulan sistemlerden en önemlisi solunum sistemidir. KF'de solunum sistemi tutulumu mortalite ve morbiditenin %90'ından sorumludur (1). KF'li bebeklerin akciğerlerinin intrauterin dönemde etkilenmediği, ancak doğumdan hemen sonra değişikliklerin başladığı kabul edilmektedir. KF'li hastaların solunum yollarında kronik enflamasyon mevcuttur. Bunun ileri aşaması kendini bronşektazi

olarak gösterir ve özellikle üst lobları tutan, yaygın bronşektazi, hastalığın klasik akciğer bulgusudur. Akciğerdeki zedelenmenin artması ile fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği görülür.

KFTR proteininin disfonksiyonu sonucu oluşan KF hastalığının oluşumuna dair birçok hipotez vardır. En çok hastalığın patogenezi ile ilgili olduğu düşünülen dört hipotezden bahsedilmektedir.

KF'deki akciğer hastalığını açıklamada öne sürülen hipotezlerden birisi "düşük hacim hipotezi" dir (23). KFTR proteinindeki fonksiyon bozukluğu elektrolit transportunda çeşitli değişikliklere yol açar. Öncelikle submukozal alandan hava yolu lümenine klor salınımı bozulur ve su salınımı azalır. Ayrıca KFTR normalde ENaC'ı baskılayarak KF'de bu baskılanma olmadığından lümenin sodyumla birlikte su geri emilimi artar (24). Bu elektrolit transport değişiklikleri hava yolu yüzeyinde dehidratasyon ile sonuçlanır. Perisilyer alandaki su hacminin azalması silyer fonksiyonları bozar ve mukus stazı ile tıkaçların oluşumuna neden olur (23,25). KF'de epidermal büyüme faktör reseptörünün rol oynadığı mukus hipersekresyonu olduğu da gözlenmiştir (26). Ayrıca; trakea ve bronşlardaki submukozal glandlar ile goblet hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi vardır.

Normal solunumsal sekresyonlar %95-98 su ve %3-5 münler, lipidler ve proteinlerden oluşmakta iken KF'li hastaların sekresyonlarında dehidratasyonun yanı sıra, mün glikoproteinlerinin yapısında da değişiklikler saptanmıştır (18). Sekresyonların viskoelastik özellikleri münlere, münlerin yapıştırıcı proteinler ile ilişkisine ve hidrasyonuna bağlıdır. Elektrolit transportu hava yolu yüzeyindeki sekresyonların hidrasyon dengesinin sağlanmasında temel mekanizmalardır. Hidrasyon durumu, üst tabaka ve altında bulunan perisilyer katman arasındaki ilişkide ve etkin silyer aktivitede önemlidir. KF' deki dehidratasyon nedeni ile mukus tabakasının viskozitesi artar, perisilyer tabaka çöker ve mukus tabakası epitelyum hücre yüzeyi ile doğrudan temas eder. Hareketi azalmış mukus plaklarının üzerine mün hipersekresyonu ise, plağın daha da kalınlaşmasına neden olarak hava yolu obstrüksiyonunu artırır. Ek olarak koyu ve yapışkan mukus kalıcı biofilm ve hipoksik ortam oluşumuna neden olur. Ayrıca konsantrasyon mün ikincil savunma mekanizmalarının etkinliğini azaltır. Sonuç olarak kronik bakteriyel enfeksiyonlar

başlar (25). KF'deki bikarbonat sekresyon bozukluğu da mukus vizkozitesinin artmasına neden olur.

“Tuz fazlalığı hipotezi” KF'deki akciğer hastalığını açıklamada öne sürülen diğer bir hipotezdir. Bu hipoteze göre, KFTR proteinindeki bozukluğa bağlı solunum yolu sıvısında sodyum ve klor miktarı artmıştır. Solunum yolları sıvısındaki beta defensin, lizozim, laktoferrin gibi antibakteriyel koruyucu proteinlerin fonksiyonları, bu sıvıdaki tuz konsantrasyonundan etkilenirler. Normal solunum yollarında NaCl<50 mM düzeyindedir ve bu proteinler aktif haldedir. KF'li hastalarda solunum yolu sıvısındaki tuz miktarı artmış olduğu için, bu proteinlerin aktiviteleri azalmaktadır ve bakterilere karşı direnç azalmaktadır. Bu da kronik bakteriyel enfeksiyonlara yol açar (27). In vitro çalışmalar bu teoriyi destekler nitelikteyken, in vivo çalışmalarda KF'li hastalarda bronkoalveoler lavaj sıvısında yüksek tuz konsantrasyonu gösterilememiştir (28).

KF'deki defekte bağlı konağın inflamatuvar yanıtının bozulması hipotezi akciğer hastalığı patogenezinde kabul edilen üçüncü hipotezdir. KF hücre kültürleri ve enfekte olmayan canlı doku örneklerinde inflamasyon medyatörlerinin anormal düzeyde yüksek bulunması bu hipotezin doğruluğunu desteklemektedir (29,30). Ayrıca hiç enfeksiyon geçirmemiş dört haftalıktan daha küçük bebeklerin bronkoalveoler lavaj sıvıları ile yapılan çalışmalarda inflamasyonun başladığı gösterilmiş (31). Bu bilgi bozuk KFTR'nin kendisinin de inflamasyonu başlatıcı bir etkisi olabileceği ön fikrini doğrumuştur. KF hastalarında enfeksiyon yokluğunda bile bronkoalveoler lavaj sıvılarında proinflamatuvar hücreler ile interlökin (IL) 8, IL-6, tümör nekrozis faktör alfa(TNF- α) ve araşidonik asit metabolitleri gibi proinflamatuvar medyatörler artar. Aynı zamanda IL-10 ve lipoksinler gibi anti-inflamatuvar ürünler azalır (30). Proinflamatuvar sitokinlerde artış ve bunun sonucunda enfeksiyondan bağımsız olarak ortaya çıkan inflamasyon KF akciğer hastalığı ptogenezinin önemli komponentlerindedir (32,33). Ayrıca, oksidan ve anti-oksidanlar arasındaki dengesizliğin neden olduğu oksidatif stres bu inflamasyona katkıda bulunur (32).

KF'de hava yollarında fazla miktarlarda bulunan IL-8 ve lökotrien B4 fazla sayıda nötrofilin bölgeye göçüne neden olur, bununla birlikte nötrofil kemotaksisi ve adherensini engellemek gibi anti-inflamatuvar etkileri olan lipoksinler de azaldığından

inflamasyon artar. Sonuçta; hava yollarının kronik olarak bakteriyel patojenler ile enfekte olduğu bilinen KF hastalarının hava yollarında ortaya çıkan inflamatuvar yanıt, hem süre hem de ağırlık olarak patojenin yok edilmesi için gerekenden çok fazladır (34). KFTR proteini mutasyonu veya kronik enfeksiyona bağlı KF'li hastaların polimorfonükleer lökositleri sağlıklı kişilerdekilerden yapısal ve fonksiyonel olarak farklıdır (35). Bu nötrofillerin IL-10 ile inhibisyona uğramadığı ve nötrofillerden spontan olarak IL-8 salınımının arttığı gözlenmiştir (35). Ayrıca artmış sitokinlerin kemoatraktan etkileri ile ortama daha çok polimorfonükleer lökosit toplanmaktadır. Ortamda bulunan bu fazla nötrofiller fagositozu gerçekleştiremediğinden sekonder nekroza uğrayarak, başta elastaz olmak üzere birçok serin proteaz ve hücre içindeki farklı medyatörler ortama salınır (34,36). Kronik hastalık durumunda proteaz-antiproteazlar arasında dengesizlik nedeni ile akciğer hasarı ve amfizem ortaya çıkar. Lökosit elastaz da ekstraselüler içeriği parçalayarak, akciğer mikroçevresine hasar verir (34,36). Bununla birlikte direkt olarak solunum yollarının yapısında bulunan elastini ve diğer yapısal proteinleri parçalayarak bronşektazi gelişmesine yardımcı olur.

Proteazlarla birlikte polimorfonükleer lökositlerden salınan serbest oksijen radikallerinin de zedeleyici etkileri vardır. Ortamdaki polimorfonükleer lökositlerin ölmesi ile çok miktarda DNA ortaya çıkmaktadır. Ağır bir molekül olan DNA zaten koyu olan sekresyonları daha da koyulaştırır ve klirens üzerine olumsuz etki eder. Sonuçta genetik bozukluk sonucu oluşan kolaylaştırıcı faktörlerin zemininde gelişen kronik enfeksiyon ve enflamasyon KF'li hastanın akciğerlerinde doku zedelenmesine ve bronşektaziye kadar giden değişikliklere neden olmaktadır (37).

KF ilişkili kronik akciğer hastalığındaki uzamış endobronşial proteaz aktivitesi akciğere özgü immün yanıtın birçok basamağına zarar verir. Bu aşırı inflamasyon süreci sonunda, akciğerlerde kronik hava yolu hasarı ve “re-modelling” oluşur (34).

Akciğer hastalığı patogeneğinde diğer hipotez ise temel neden KFTR proteinindeki mutasyona bağlı enfeksiyona eğilimin artmasıdır. Sağlıklı konaklarda *P aeruginosa* fonksiyonel olan KFTR proteinine bağlanarak hızlı ve kendini sınırlayan doğal immün yanıtı başlatır. Ancak KF'li hastalarında apikal hücre membranlarında asiola-GM1 artışına bağlı *P aeruginosa* ve *S aureus*'un epitele bağlanması artar. Bu nedenle KFTR proteinine bağlanarak olan doğal immün yanıt oluşamaz. Sonuçta

KF'li hastaların solunum yollarındaki *P aeruginosa*'yı yok etmek için gerekli olan immün yanıt kaybolmuştur ve epitelyal yüzeyde bakteri artışına neden olan değişiklikler mevcuttur. KF'de solunum yollarında bulunan mukus plakları ve plaklara bağlı zorlu Na transportunda ortamdaki oksijenin fazla kullanılması ortamın oksijen konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Oluşan bu anaerobik ortam bakterilerin yerleşmelerini kolaylaştıran bir faktörken birçok antibiyotik etkisini de azaltmaktadır (38). Ayrıca, bakteriler azalan klirens nedeni ile kolay temizlenemezler, laktoferrin ve lizozim gibi lokal savunma mekanizmaları ile nötrofil ve makrofajlar gibi vücudun savunma mekanizmalarının etkisinden korunurlar. Özellikle *P aeruginosa* KF'li hastalarda hipoksik ortamda aljinat yapımını artırarak biyofilm oluşturur. (38) Bu biyofilm ile oluşan mukoid koloniler endojen ve ekzojen antimikrobiyal etkilerden korunurlar, bu durum kronik bakteriyel enfeksiyonun oluşmasından sorumludur. KF'li hastalarda *S aureus* ve daha sıklıkla *P aeruginosa*'nın kronik kolonizasyon oluşturduğu bilinmektedir. *P aeruginosa*'nın virulans etmenleri arasında olan piyosiyenin zaten borulmuş olan siliyer hareketleri ve mukosiliyer transportu olumsuz etkiler. Ayrıca, oksidatif stresi arttırıp KFTR aracılı klor transferini bozarak KF'li kişilerde akciğer hastalığı bulgularının artışına neden olabilir (39).

3.1.4.Klinik

KF'li hastalarda KFTR genindeki mutasyon nedeni ile epitelyal membranlarda su ve elektrolit transportunda oluşan değişiklikler sonucu akciğer, pankreas, barsaklar, hepatobiliyer sistem, genitoüriner sistem gibi değişik organ sistemlerine ilişkin belirtiler ortaya çıkar.

KF oldukça geniş klinik bulgulara neden olmakla birlikte yaş gruplarına, tutulan sistemlere ve hastalığın ağırlığına göre farklı klinik bulgular görülebilmektedir (Tablo 1) . Akciğer bulguları tüm yaş gruplarında en sık görülen bulgulardır, bunu gastrointestinal bulgular izlemektedir (40).

Tablo 1:Kistik Fibrozis’de yaşlara göre klinik bulgular.

Yenidoğan Dönemi	Süt çocukluğu dönemi
Öksürük, vizing, takipne, retraksiyon Akciğer grafisinde havalanma fazlalığı Segmental veya lobar atelettazi Bronşiyolit benzeri tablo Solunum güçlüğü Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, intestinal atrezi Uzamiş sarılık Kilo alamama	Sık üst solunum yolu enfeksiyonu Tekrarlayan bronşiyolit/akciğer enfeksiyonu Öksürük, hırıltı, balgam Tekrarlayan veya kronik ishal Yağlı, pis kokulu gaita Rektal prolapsus, invajinasyon Büyüme geriliğı Ciltte tuzlu tat Sıcak çarpması, dehidratasyon Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz Hipoproteinemi, ödem
Çocukluk dönemi	Adölesan / erişkin
Tekrarlayan sinüzit, nazal polip Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu Üst loblarda atelettazi / bronşektazi Tedaviye dirençli astım Göğüs ön arka çapında artma Parmaklarda çomaklaşma KF’e özgü mikroorganizmaların izolasyonu Distal intestinal obstrüksiyon sendromu İdiopatik, tekarlayan, kronik pankreatit Kolestazis, biliyer siroz Sklerozan kolanjit	Sinüzit, nazal polip Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu Bronşektazi Hemoptizi Allerjik bronkopulmoner aspergillozis Solunum yolu hastalığı ile birlikte atipik diyabet Distal intestinal obstrüksiyon sendromu Pankreatik yetmezlik Gecikmiş puberte Konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna ikincil azospermi

3.1.4.1.Solunum Sistemi

KF sindirim sistemini, ter bezleri, üst ve alt solunum yolları ve üreme sistemini etkileyen bir multisistem hastalık olmakla birlikte, ilerleyici akciğer hastalığı morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir (13). Doğumda akciğerler normal olup doğumdan sonra aylar-yıllar arasında değişen bir zaman aralığında, karakteristik flora bakterileri ile solunum yollarında kronik enfeksiyon gelişir ve ilerleyici solunum yetmezliği ile sonuçlanır. İlerleme oranı (gen

modifiye ediciler de dahil olmak üzere) genotip ve kısmen de çevresel faktörlere bağlı olarak değişir.

KF solunum belirtileri genellikle yaşamın erken dönemlerinde başlar, ancak hafif vakalarda kalıcı akciğer hastalığı başlangıcı ikinci veya üçüncü dekata kadar gecikebilir (13). Akciğer hastalığı, KF tanısı alan çocukların yaklaşık yüzde 40'ında birincil semptomdur.

Öksürük en sık görülen semptomdur. Başlangıçta kuru vasıflı iken, giderek balgamlı bir hal alır ve kronik ya da tekrar edicidir. Balgamlı öksürük, sabahları ve aktivite sonrasında daha belirgin, pürülan niteliktedir. Bu hastalar erken yaşlarda düzelmeyen ya da tekrar eden hırıltı atakları, pnömoni, kronik öksürük gibi nedenlerle başvurabilirler.

Kronik enfeksiyon ve inflamasyon solunum yollarında ilerleyici doku hasarına neden olur. İnfiltrate nötrofillerden salınan lizozomal enzimler hava yolu duvarlarının ilerleyici yok edilmesine katkıda bulunur. Sonuçta solunum yollarında kollaps, koyu sekresyonlarla oluşan tıkaçlara bağlı akciğerlerde hava hapsi olur. Akciğer grafisinde yer değiştiren atelektaziler, havalanma artışı ve pnömoniye ait bulgular gözlenebilir. Öksürük, vizing, solunum sıkıntısı, takipne, retraksiyonlar ile bunların sonucunda hipoksi ve hiperkarbi gelişebilir (13,41,42) Akciğer enfeksiyonlarının sayısı ve şiddeti arttıkça bronşektazi, atelektazi, kor pulmonale, çomak parmak oluşumu, solunum yetmezliği gibi bulgular tabloya eklenir (13,43,44,45).

Fizik muayenede yaygın veya lokalize raller, vizing ve zamanla göğüs ön-arka çapında artış saptanır. Siyanoz ve çomak parmak geç bulgudur. Bronşektazi, atelektazi, hemoptizi, pnömotoraks ve kor pulmonale gibi komplikasyonlar genellikle birinci dekattan sonra ortaya çıkar (43,44).

Hafif akciğer hastalığı olan hastalarda, akciğer grafisi yıllarca normal görünebilir, ancak çoğu hastada birinci dekatta hafif radyolojik bulgular belirgindir. İlk farkedilebilir değişiklik genellikle havalanma artışıdır. Bu başlangıçta akut alevlenmedeki enfeksiyonun tedavisi ile geri dönüşümlü olabilen bir değişiklik olup hastalık ilerledikçe kalıcı olur ve bronkovasküler yapılar daha belirgin hale gelir. Akciğer grafi bulgularının ilk olarak üst loblarda hastalık ilerledikçe alt loblarda görülme eğiliminde olmasının nedeni henüz açıklanamaz. Akciğer

komplasyonlarına ait bulgular daha geç dönemde saptanır. Özellikle üst loblarda görülen bilateral bronşektazi KF için tipik ancak geç bir bulgudur (13,43,44).

KF'li hastalarda solunum fonksiyon testlerinin (SFT) izlenmesi hastalığın ağırlığını belirlemede ve prognozu öngörmeye oldukça değerlidir. Spirometrik değerlendirme her vizitte yapılmalıdır. FEV değeri, prognoz ve mortalite ile doğrudan ilgili bir parametredir. FEV1'de %10'dan fazla düşme olması akut pulmoner alevlenme açısından anlamlıyken, FEV1'in beklenenin %30'undan daha az bulunması hastanın son dönem akciğer hastalığında olduğunu ve akciğer transplantasyonuna ihtiyacı olduğunu bir göstergesidir (45,46).

SFT'ne ek olarak belli aralıklarla yüksek çözünürlüklü tomografi çekilmesi (bronşektazi skoru hesaplanabilir) ile hastalarda akciğer hasarı daha yakından izlenebilir. Günümüzde özellikle periferel havayollarındaki harabiyeti göstermede tomografinin SFT'den daha hassas olduğuna dair bilgiler artmaktadır (47). Ancak, ülkemiz şartlarında radyasyon dozu, maliyet hesabı ve hastaya getireceği ek yarar dikkate alınarak, hasta bazında bu tetkiklerin planlanması uygun olur.

KF'de akciğer hasarını belirleyen pek çok faktör vardır. Ağır mutasyonlara sahip bireylerin akciğer hastalığının hızlı ilerlediği, hafif mutasyona sahip bireylerin ise solunum sistemi problemlerinin hafif düzeyde olduğu bilinmektedir (46). Ancak mutasyonun cinsi akciğer hasarını belirlemede tek başına etken değildir. Mutasyon cinsinden başka, kız cinsiyet, pankreatik yetmezlik, büyüme geriliği, kötü çevre koşulları (erken yaşta mikroorganizmalarla karşılaşmak, sigara dumanına maruziyet, tedaviye uyumsuzluk), diyabetin kontrol altına alınamaması, antiinflamatuvar ve antioksidan sistemi etkileyen düzenleyici diğer genlerdeki mutasyonlar akciğer fonksiyonlarının hızla bozulmasına neden olan diğer faktörlerdir (44,48,49). KF'de akciğer tutulumunun önemli bir özelliği de özel patojenlerle kolonizasyon/enfeksiyon oluşumudur. Bu mikroorganizmalar akciğerlerde kolonize olup, kronik dönemde hasar yaratabilir ya da zaman zaman akut pulmoner alevlenme bulgularına neden olabilirler (43,44). (Tablo 2)

Tablo 2: KF’li hastalarda akut pulmoner alevlenme bulguları.

Öksürükte artış
Dispne artışı
Balgam miktarında artış ve renginde değişiklik
Yüksek ateş
Akciğer fizik muayene bulgularında değişiklik
Pulmoner fonksiyonlarda en az %10’luk azalma
Akciğer enfeksiyonunu düşündüren yeni radyolojik bulgular
Yeni ortaya çıkmış veya artmış hemoptizi
İştahsızlık veya kilo kaybı
Halsizlik, düşkünlük

Hava yolu hassasiyeti KF hastalarında sık görülen bir bulgudur. Birçok hastada hava yolu hassasiyeti derecesi ve akciğer hastalığı şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunurken, hastalar genellikle ergenlik ve yetişkinlikte de havayolu hassasiyeti göstermeye devam eder.

İnvaziv mantar enfeksiyonu KF’li hastalarda nadir olmakla birlikte, allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) tanısı alan KF hasta sayısı giderek artmaktadır. KF hastalarında, hırıltının atması veya antibiyotik tedavisine rağmen akciğer fonksiyonlarında bozulma gibi açıklanamayan durumlarda bu hastalık için dikkatli bir değerlendirme gerekir. ABPA olguların %1-1,5’inde görülür. Hastalar genellikle adolesan dönemde tanı almaktadırlar. ABPA varlığında KF mutlaka araştırılmalıdır. ABPA akciğer bulgularının ağırlaşmasına da neden olabilir (50,51).

KF hastalarında üst solunum yolu (ÜSY) ile ilgili en önemli iki patoloji nazal polip ve kronik rinosinüzittir. Hastalarının çoğunluğunda paranazal sinüs hastalığı gelişir. Hastalarda %10-32 oranında nasal polipozis görülür (52). Kronik rinosinüzit ve nazal polip, solunan havanın filtre edilmesini, nemlendirilmesini ve ısıtılmasını engelleyerek ÜSY’da disfonksiyona yol açar. Sonuçta yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olur (53).

KF’de sinüzite neden olan mikroorganizmalarla alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizma spektrumunu aynıdır bu nedenle tedavide özellikle KF’e özel patojenleri kapsayan, P.aeroginosa’yı da içeren antibiyotik tedavisi 3-6 hafta süreyle verilmelidir (54).

KF'de nazal polip varlığına bazen alerjik semptomlar da eşlik eder ve nazal semptomlar daha da ağırlaşır. Nazal polip saptanan her çocukta ter testi yapılmalı, KF araştırılmalıdır. Nazal polipler sıklıkla çok miktardadır ve tam tıkanıklığa neden olabilirler (53,55).

KF'in ter testi sonucu ve klinik bulgulara göre tipik ve atipik olarak sınıflandırılmaktadır.

Tipik KF; bir veya daha fazla KF fenotipik özelliği taşıyan ve ter testi >60 mmol/L olan hastalar tipik KF tanısı alırlar. Bu hastalarda karakteristik gastrointestinal ve beslenme sorunları, kronik sinopulmoner enfeksiyonlar, tuz kaybı ve erkeklerde obstrüktif azospermi görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda klasik KF görülür ve her iki KFTR geninde KF'e yol açan mutasyon saptanabilir. Pankreatik yetmezlik görülebilir veya pankreas fonksiyonu normal olabilir. Hızlı ilerleyen şiddetli hastalık görülebileceği gibi hastalık daha hafif de seyredebilir (56).

Atipik KF; hastaların yaklaşık %2'sinde klinik olarak KF tanı kriterleri olmasına rağmen (en azından bir KF fenotipik özellik) ter testi normal veya sınırdadır. Atipik KF olarak adlandırılan bu hastalarda, KF tanısı DNA analizi ile mutasyonun gösterilmesi üzerine veya nazal potansiyel farkı ölçümü ile KFTR disfonksiyonunun kanıtlanması ile konulur (56,57). Ancak, güncel kılavuzlarda KF şiddeti çok geniş bir yelpazededir ve "tipik" ve "atipik" tipleri arasında hastalık şiddeti açısından net bir ayırım olmadığı vurgulanmaktadır (58).

3.1.5.Tanı

Tanı Kriterleri (59):

KF düşündürülen klinik bulgular (≥ 1)
veya
KF'li kardeş öyküsü
veya
YD tarama testi pozitifliği

ve

KFTR bozukluğunu gösteren laboratuvar bulgusu
Ter testi pozitifliği
veya
Anormal nazal potansiyel fark
veya
2 KF mutasyon varlığı

3.1.5.1.Yenidoğan Tarama Programı

Son 10 yılda birçok ülkede KF yenidoğan tarama programı uygulamaya konmuştur. KF yenidoğan tarama testi çok pahalı olmayan ve geniş gruplara uygulanabilen topuk kanında immunreaktif tripsinojen (IRT) analizine dayanır. KF'li yenidoğanlarda IRT değerleri yüksektir ancak sağlıklı yenidoğanlarda da yüksek değerler görülebilir. Bununla birlikte IRT değerleri KF'li bebeklerde bir kaç ay yüksek kalırken yanlış pozitif değerler bir kaç haftada normale döner. Yenidoğan taramasının özgüllüğünü arttırmak için doğumda yüksek IRT değerleri saptanan bebeklerde ikinci bir test yapılır ve devam eden IRT yüksekliği olan bebeklerde ter testi yapılır. Birçok yenidoğan tarama programı ikinci IRT testi yerine mutasyon analizini kullanmaktadır. Her iki gende mutasyon taşıyan bebeklere KF tanısı konulmaktadır (ter testi ile tanı doğrulanabilir). Bir mutasyon taşıyan bebeklerde ter testi yapılarak taşıyıcılar hastalardan ayırt edilir (56,58). Ülkemizde yenidoğan tarama programı planlanmakta ancak henüz uygulanmamaktadır.

3.1.5.2.Ter Testi

Ter testi ilk kez 1959'ta tanımlanmıştır ve bugün de tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Ter testi pilokarpin iyontoforez yöntemi ile ter toplanması ve mevcut klorür konsantrasyonunun kimyasal olarak belirlenmesi ile gerçekleştirilir (60).

Standart ter testi (Gibson ve Cooke tekniği) ve nazal potansiyel fark ölçümleri dikkat ve yetenek gerektiren testler olduğundan doğruluğu yapan kişiye bağlıdır, bu yüzden testlerin standart yönergeleri izleyerek, deneyimli merkezlerde yapılması önemlidir.

Tipik klinik bulgular gösteren KF'li hastaların büyük bir kısmında ter testi tanı koydurucudur. Ancak atipik klinik bulgular olanlarda terdeki klor düzeyleri tanı koydurucu olmayabilir. Nadiren ter testi negatif saptanıp, genetik testle tanı konan KF'li hastalar görülebilir. Bazı hastalıklarda ter testi yanlış pozitif çıkabilir ancak bunlar klinik bulgularıyla KF'ten ayırdedilebilir.

Ter Testi Endikasyonları:

- Yenidoğan KF tarama sonuçları pozitif olan bebekler
- KF düşündürülen belirtileri olan bebekler (örneğin, mekonyum ileus)

- KF düşündürülen belirtileri olan büyük çocuklar ve yetişkinler (örneğin, erkek infertilitesi, kronik solunum yolu enfeksiyonları ya da kronik sinüzit)
- KF'li bir hastanın kardeşleri

Ter testi 2 haftadan büyük ve vücut ağırlığı 3 kg üstünde olan, dehidratasyon bulgusu olmayan bebeklere uygulanabilir. Yaşamın ilk 24 saatinde ter elektrolit düzeyleri geçici olarak yüksektir ve ilk haftadan sonra düzeyler normale düşer. Semptomatik yenidoğanlara yeterli ter alınabilirse 2.günde test yapılabilir; ancak sonuçların yetersiz olma ihtimali daha yüksektir. Sistemik hastalık olan, ödemi olan ve kortikosteroid alan hastalarda test ertelenmelidir. Ter testi sonuçlarının yorumlanması hastanın yaşına bağlıdır (Tablo 3) (58).

Tablo 3: Ter testi sonuçları

Yenidoğan ve altı aylıktan daha küçük bebekler için:
≤ 29 mmol/L: Normal (KF ihtimali çok düşüktür) 30 mmol / L 59: Intermediate (Olası KF) ≥ 60 mmol / L: Anormal (KF tanısı)
Bebekler için ≥ 6 ay, çocuklar ve yetişkinler:
≤ 39 mmol / L: Normal (KF ihtimali çok düşüktür) 40 mmol / L 59: Intermediate (Olası KF) ≥ 60 mmol / L: Anormal (KF tanısı)

6 aylıktan büyük çocuklarda 40 ve 60 mmol/L arasındaki değerler atipik KF hastalarında görülebilir. Ter klor düzeyinin 160 mmol/L üzerinde olması fizyolojik değildir ve test tekrarlanmalıdır. Ter sodyum düzeyi tek başına kullanılmamalıdır. Ter osmolalite ölçümü de önerilmektedir. KF tanısı tek başına ter testi ile konulmamalıdır. Eğer mutasyon analizi KF tanısını desteklemiyorsa ter testi tekrarlanmalıdır. Eğer ter testi sonuçları 40-60 mmol/L ise yine tekrarlanması uygun olur (56,58,61,62,63).

3.1.5.3.Mutasyon Analizi

KFTR geninde 1900'ün üzerinde sekans değişikliği bildirilmiştir. KFTR mutasyonları farklı topluluklarda sıklık ve dağılım açısından geniş bir dağılım

gösterir. Az sayıda mutasyon hastalarda %0.1 sıklığa erişir ancak bazı mutasyonlar bazı topluluklarda daha sık görülür (beyaz ırkta $\Delta F508$ sıklığı %80'e ulaşabilir). KFTR genetik analiz panelinin mutasyon belirleme oranı >%95 olmalıdır, ancak özellikle toplumumuzda beyaz ırkta görülen mutasyonların düşük sıklıkta olduğu düşünülürse bu orana ulaşmak güçtür. Ayrıca birçok farklı teknik birlikte kullanılsa bile KF hastalarının %1-5'inde iki mutasyona uğramış allel gösterilemez.

Mutasyon saptanamaması hastanın KF olmadığını göstermez, özellikle ülkemizde genetik analizin faydasının sınırlı olduğu bilinmelidir. KF'de fenotip (klinik bulgular) KFTR genotipinden ve diğer genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir (56,58).

3.1.5.4.Nazal Potansiyel Farkı

Birçok KF hastasında burun transepithelial potansiyel farkı (NPD) değerlendirilerek epitelyal klorür salgılarındaki anormallik gösterilebilir. Test KFTR disfonksiyonunu destekleyici kanıt sağlar ve özellikle tanı için ter testi ile DNA testi yetersiz olan hastaları değerlendirmede yararlı olabilir (64). Bu hastalarda, atipik KF olabilir çünkü bir veya birden fazla organ ve sistemlerinde KF-benzeri hastalık vardır.

KFTR işlev bozukluğu olan hastalarda bazal halde yüksek bir potansiyel farkı, amilorid için kontrol grubuna göre daha büyük bir düşüş ve düşük klorid-isoproterenol perfüzyon ile çok az bir tepki görülmektedir. Bu test yaygın olarak kullanılmamaktadır çünkü çözelti hazırlama ve potansiyel farkı ölçümü için standardizasyon gerektiğinden (65,66). sadece deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. Nazal polip veya inflamasyon varlığı yalancı-negatif sonuçlara neden olabilir.

3.1.6.Tedavi

KF'li hastalarda solunum sistemi tedavisi ilerleyici hava yolu harabiyetini yavaşlatmak ve engellemeye yönelik olmalıdır. Mukosilyer klirensin artırılması, hava yolu obstrüksiyonunu geciktirmek amacı ile konağın inflamatuvar cevabının antiinflamatuvar ilaçlarla tedavisi, enfeksiyonların uygun antimikrobiyal ajanlarla tedavisi ve kronik kolonizasyonun erken saptanıp eradike edilmesi tedavide temel prensiplerdir.

3.1.6.1.Solunum Sistemi Tedavisi

3.1.6.1.1.Mukosilyer Klirensin Arttırılması

KF'li hastalarda elektrolit transportundaki bozukluklar nedeni ile sekresyonlar relatif olarak dehidratedir ve sekresyonun miktarı da fazladır. Bakteri, elastaz, sitokinler ve bakteriyel ürünler içeren bu koyu sekresyonların hava yollarından temizlenmesi KF'li hastalarda solunum sistemi tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturur. Bu amaçla çeşitli fizyoterapi yöntemleri ve mukolitik ajanlar kullanılmaktadır.

3.1.6.1.1.1.Fizyoterapi

Fizyoterapinin kısa dönem amaçları, havayolu obstrüksiyonunun azaltılması, KF'in havayolunda yaptığı biyokimyasal sonuçların azaltılması, havayolu direncinin azaltılması, egzersiz toleransının ve ventilasyonun geliştirilmesidir. Uzun dönemde ise, solunum probleminin ilerlemesinin geciktirilmesi ve optimal solunum fonksiyonlarının korunması amaçlanır (67).

KF'li hastalarda postural drenaj, perküsyon/vibrasyon teknikleri, nefes egzersizleri, öksürme, flutter valve, otojenik drenaj, zorlu ekspirasyon tekniği, pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) maskesi ve yüksek frekanslı göğüs kompresyonu (VEST) gibi yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin işlev olarak birbirine üstünlüğü ile ilgili kesin bilgiler olmamakla birlikte özellikle yeni teknikler hastanın tek başına daha etkin bir şekilde fizyoterapi yapabilmesini sağlamaktadır (68).

Fizyoterapi öncesi inhale bronkodilatörler ile bronşiyal lümeni olabildiğince genişletmenin ve balgam viskozitesini mukolitik ajanlarla azaltmanın fizyoterapinin etkinliğini arttırdığı bilinmektedir. Ancak hastaların %10'unda FEV1 değerinde düşme ve bronkokonstriksiyonun diğer bulguları (paradoksal bronkospazm) görülebilir (69). Bu yüzden β -agonist kullanımı klinik yanıtta, mümkünse SFT'ndeki iyileşmeye göre düzenlenmelidir (1).

3.1.6.1.1.2.Mukolitik Ajanlar

KF'li hastalarda sekresyonların akışkanlığını arttırabilmek amacı ile çeşitli mukolitik ajanlar denenmiştir. N-Asetilsistein bronkospazma yol açma, endobronşiyal antibiyotik aktiviteyi bloke etme, hemorajik trakeit ve siliyer

fonksiyonlarda bozulma gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenle; sadece agresif fizyoterapiye rağmen belirgin balgamı olan hastalarda kullanılmalıdır (70).

KF'li hastaların solunum yollarında nötrofillerin toplanması ve parçalanması sonrasında deoksiribonükleik asit (DNA) ve filamantöz aktin (F-aktin) düzeyinde artış meydana gelir. DNA ve F-aktin solunum yollarında kopolimerize olarak zaten miktarı ve viskozitesi artmış olan balgamın sert bir yapıya sahip olmasına neden olurlar (71). Dornaz alfa (Rekombinan insan DNaz), human DNaz I enziminin rekombinant formudur ve KF hastaların mukusunda bulunan çok miktardaki serbest DNA'yı yıkmak ve böylece solunum yolu sekresyonlarının viskoelastisitesini azaltmak, mukusun klirensini artırmak amacıyla geliştirilmiştir (72).

KF'de bir diğer mukolitik tedavi seçeneği nebulize hipertonic salindir ve DNaz'a cevabı olmayan hastalarda kullanılabilecek bir seçenektir (73).

3.1.6.1.2.Enfeksiyonların Tedavisi

KF'de yaşam süresi ve kalitesinin en önemli belirleyicisi olan akciğerlerdeki hasarın önlenmesinin temeli sık görülen enfeksiyonların erken tanı ve tedavisine dayanmaktadır.

P. aeruginosa (%60), *S. aureus* (%40), *H. influenza* (%15) ve *S. maltophilia* (%5) KF'li hastalar için önemli sorun oluşturan mikroorganizmalardır (75). Özellikle kolonize olan mikroorganizmaların başlattığı inflamatuvar yanıt organizmanın kendine verdiği hasar ile sonlanmaktadır.

Klinik izlem sırasında hastalardan belli aralarla balgam kültürü alınması gerekir. Bu kullanılan antibiyotiklere direnç gelişiminin takip edilmesi ya da atipik mikobakteri, *Aspergillus fumigatus* gibi hastaların kliniğini etkileyebilecek yeni patojenlerin tespit edilmesi açısından önemlidir (1).

KF'de akut pulmoner alevlenme geçirme sıklığı hastadan hastaya değişir. Ancak ağır akciğer bulguları olan hastaların daha çok akut pulmoner alevlenme geçirdikleri bilinmektedir.

KF'li hastalardaki enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik seçerken hastanın yaşı, klinik durumu, önceki balgam kültürlerindeki üremeleri ve direnç durumları göz önünde tutulmalıdır. Ampirik tedavi başlanır ve kültürlerinde bir üreme olur ise antibiyotik tedavisinde gerekli değişiklikler yapılır. Ancak in vitro testler ile in vivo

yanıt arasında farklılıklar olabileceği, hastada aynı zamanda birden fazla antibiyotik direnç paterni gösteren mikroorganizma olabileceği, hastanın klinik bulgularında izlenen düzelmenin en önemli parametre olduğu unutulmamalıdır (76,77).

Antibiyotik tedavisi ile birlikte göğüs fizyoterapisi ve mukolitik tedavi artırılır ve gerekirse bronkodilatör tedaviler bu dönemde yardımcı olarak kullanılır.

Aspergillus KF'li hastalarının balgamlarında sık görölmesine karşı genellikle oluşturduğu tablo alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) tablosudur. ABPA, Aspergillus fumigatus'a karşı hipersensitivite gelişmesi sonucu oluşur (78). Diğer tedavilere rağmen kötüleşen KF'li hastalarda ABPA düşünölmelidir (1).

3.1.6.1.3.Kronik Kolonizasyon Tedavisi ve İnhale Antibiyotikler

KF'li hastalarda saptanan etken mikroorganizmaların solunum yollarında kalıcılığı söz konusu olabileceğinden, kronik kolonizasyonu önlemek için etken saptanır saptanmaz eradikasyonu önemlidir. Özellikle psödomonas gibi kolonize olan etkenlerin kronik kolonizasyon başlama süresini ertelemek önemli bir yaklaşımdır (42,79,80). KF hastalarında P. aeruginosa, S. aureus ve Metisillin dirençli S. aureus(MRSA)'un kronik kolonizasyonlarının erken ve yoğun antibiyotik tedavisi ile akciğer hasarını azalttığı ve beklenen yaşam süresini arttırdığı kesin olarak gösterilmiştir (42,80).

Kronik P. aeruginosa kolonizasyonu, son altı ay içinde ardarda alınan ve aralarında en az bir ay süre bulunan en az üç kültürde P. aeruginosa üremesi olması olarak tanımlanır. P.aeruginosa ile kronik kolonizasyon pulmoner fonksiyonları ve klinik gidişini kötüleştirir (81). KF'de kronik P. aeruginosa kolonizasyonunda kronik enfeksiyonu engellemek için aerosolize antibiyotikler kullanılmaktadır. İnhalasyon yoluyla tobramisin inhalasyon solüsyonu (TİS) ve kolistin bu amaçla kullanılan antibiyotiklerdir (82,83). Azitromisin, lipozomal siprofloksasin, levofloksasin, lipozomal amikasin ve toz siprofloksasin, kronik Pseudomonas kolonizasyonunda denenilen inhaler antibiyotiklerdir.

Kronik P. aeruginosa kolonizasyonunda bir diğer tedavi yöntemi de makrolitlerdir. P. aeruginosa ile kronik kolonize olan hastalarda konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen tüm KF hastalarında oral makrolit tedavisi uygulanabilir.

Bu amaçla azitromisin 6 ay süreyle uygulanır. Azitromisin 6 ay altındaki hastalarda kullanılmaz (76,84).

Kronik S. aureus kolonizasyonu ile ilgili olarak uzun süreli antibiyotik tedavisi denenmiş fakat P. aeruginosa ortaya çıkma hızını artırdığı için rutin olarak kullanılması tavsiye edilmemiştir (85).

3.1.6.1.4. Antiinflamatuvar Tedavi

KF'li hastaların solunum yollarında yoğun nötröfilik bir inflamasyonun olduğu bilinmektedir. İnflamasyonun enfeksiyonlar ve koyu hava yolu sekresyonu ile birlikte ilerleyici akciğer Hasarında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle bu zamana kadar çeşitli antiinflamatuvar ilaçlar KF'li hastaların tedavisinde kullanılmıştır. KF'li hastalarda antiinflamatuvar tedavi ile ilgili kesin endikasyonlar mevcut olmamakla birlikte en yaygın olarak kullanılan ilaçlar makrolit grubu antibiyotikler ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlardır. Cochrane derlemesinde rutin NSAID kullanımı için yeterli çalışma olmadığı sonucuna varılmıştır (86).

İnhale kortikosteroidler (IKS) ile ilgili yapılan çalmaların hiçbirinde FEV1 ya da FVC ile belirlenen akciğer fonksiyonları ya da alevlenme üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir. Bu nedenle astım ve ABPA olmayan KF'li hastalarda akciğer fonksiyonlarını iyileştirme ya da alevlenmeleri azaltmak amacı ile rutin inhale kortikosteroid kullanımı ve oral kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir.

3.1.6.2. Transplantasyon

KF'li bir hastada ilk başarılı kalp-akciğer transplantasyonu 1985 yılında yapılmıştır. Akciğer transplantasyonu; çift akciğer, tek akciğer ya da yaşayan donörlerden alınan loblarla yapılan transplantasyonlar şeklinde olabilmektedir. KF'li hastalarda transplantasyon endikasyonları Tablo 4'de belirtilmiştir. Akciğer transplantasyonu; hastalığın kesin tedavisi bulununcaya dek son dönem akciğer hastalığı olan KF'lilerde bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (87,88).

Tablo 4: Kistik Fibrozisli Hastalarda Transplantasyon Endikasyonları

% beklenen FEV ₁ < 30
pCO ₂ > 50mmHg
pO ₂ < 55mmHg
FEV ₁ 'de hızlı düşüş
Solunum yolu egzazerbasyonları nedeni ile artmış hastane yatışları
Masif hemoptizi

3.1.6.3.Gen Tedavisi

Gen tedavisinde normal KFTR proteini viral veya viral olmayan vektörler vasıtasıyla KF'li solunum yolu epiteline gönderilir. Bu vektörler arasında adenovirus, retroviruslar ya da katyonik lipozomlar sayılabilmektedir. Ancak bunların klinik olarak uygulanmasında çeşitli zorluklar yaşanmakta, daha etkin ve güvenli vektörler aranmaktadır (89). Günümüzde gen transferinin olduğu ve klor defektinde parsiyel bir düzelmeye yol açtığı ile ilgili birçok faz I klinik çalışma vardır, ancak faz II/III çalışmalar halen devam etmektedir (73).

3.1.6.4.KF'de Yeni Tedavi Yöntemleri

KF'de genetik temellerin aydınlatılması, genotip-fenotip ilişkisine ait verilerdeki artış, modifiye edici genetik yapıların ortaya çıkarılması ve en önemlisi klinik bulguya neden olan moleküler problemlerin aydınlatılması yeni tedavi yaklaşımlarına olanak sağlamıştır (90).

Yeni tedavi yaklaşımları KFTR'deki genetik defektin ya da üründeki moleküler patolojinin düzeltilmesine yönelik olacaktır. KFTR'deki mutasyonel defektin ve defektif ürün molekülün düzeltilmesine yönelik tedaviler için genellikle mutasyon tipi temel alınmaktadır (91).

KF'deki yeni tedavi seçenekleri başlıca gen tedavisi, defektif protein yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesine yönelik ilaçlar, membran sodyum/klor transportunun restorasyonunu sağlayan ajanlar ve antiinflamatuarlardır. Birçoğu rutin uygulamaya

henüz geçmemiş olan yeni tedavi seçeneklerinin hızla geliştirilmesi için yoğun çabalar vardır.

Önceki yıllarda birçok doğumsal hastalık için küratif tedavi sağlayan gen tedavi yöntemleri KF için aynı yüz güldürücü sonucu vermemiştir (92).

KF'e, 1600'ün üzerinde varyasyona sahip beş ayrı tip genotip neden olmaktadır. Bu nedenle yeni tedavi yöntemlerinde en akılcı yaklaşım mutasyona yönelik (genotip-fenotip ilişkisi) tedavi planıdır (93). Bu anlamda KF'deki en çok yeni tedavi yönteminin geliştirildiği alan defektif KFTR proteinini yapısal ve fonksiyonel olarak düzeltmek veya değiştirmektir. Bu düzeltici müdahale ya KFTR geninin okunuşundaki (transkripsiyon) yanlışlığı düzeltmek, okunuş hızını (translasyon) arttırmak ya da üretilen proteinin kaybını önlemektir. Bu amaçla çıkarılan ilaçların tümü prelinik aşamadır.

3.2.SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Solunum fonksiyon testi (SFT), bilinen bir solunum sistemi hastalığı olan ya da şüphelenilen çocuğun değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Normal akciğer ve hava yolunun değerlendirilmesi, bazı hastalıkların doğal seyrinin izlenmesi (bronkopulmoner displazi, KF), tıkanıklıkların yeri ve tipinin tespiti (periferik/santral, ekstratorasik/intratorasik, değişken/sabit), tedavilerin etkisinin değerlendirilmesi (bronkodilatörler, glukokortikoidler, diüretikler, mukolitikler) için olanak sağlar. SFT çevresel faktörlerin etkisini (sigara dumanı, zehirli gazlar) ve hava yolu reaktivitesinin derecesini değerlendirmek için de kullanılabilir. Buna ek olarak, SFT, kronik akciğer hastalığı ya da nöromusküler zayıflık olan çocuğun preoperatif değerlendirilmesinde de yardımcı olabilir. Ayrıca, akciğer fonksiyonu ölçümleri (FEV1) KF gibi hastalıklarda mortalite açısından prognostik değere de sahiptir.

Çocuklarda solunum fonksiyonları değerlendirilirken kullanılan aletlerle ölçülen değerlerin hangi referans değerleri ile karşılaştırılacağına bilinmesi önemlidir. Bu testlerin standardizasyonu için 1995'te Amerikan Toraks Derneği (ATS) solunum fonksiyon testleri için öneriler getirmiştir (94). Akciğer hacim ve akım hızı düşük olduğundan çocuklarda kullanılan aletlerin düşük hacimlerde de doğru ölçüm

yapabilmesi gereklidir. Test yapılan aletin her gün kalibrasyonunun tekrarlanması, hasta için uygun ağızlık kullanılması, testin yapıldığı ortamın sessiz ve rahat olması doğru ölçüm için gerekli olan faktörlerdir. Ayrıca testi uygulayacak olan teknisyenin çocuklarla çaişme konusunda yeterince tecrübesi olması, sabır göstermesi ve teste yeteri kadar vakit ayırması gerekir (95).

3.2.1.Spirometri

En sık tercih edilen ve çok sık kullanılan bir solunum fonksiyon testidir. Bir akciğer hastalığının varlığını göstermek için yapılan ilk testtir ve genellikle tarama testi olarak kullanılır. Ancak her zaman tek başına hastalığın derecesini belirleme, tedaviye yanıtı ve preoperatif riski değerlendirmekte yeterli olmayabilir (96).

Normal ve zorlu solunum hareketleri sırasında akciğerlere giren ve çıkan havanın hacim ve akımı spirometre olarak adlandırılan cihazlar ile zaman türevi olarak ölçülerek tespit edilir.

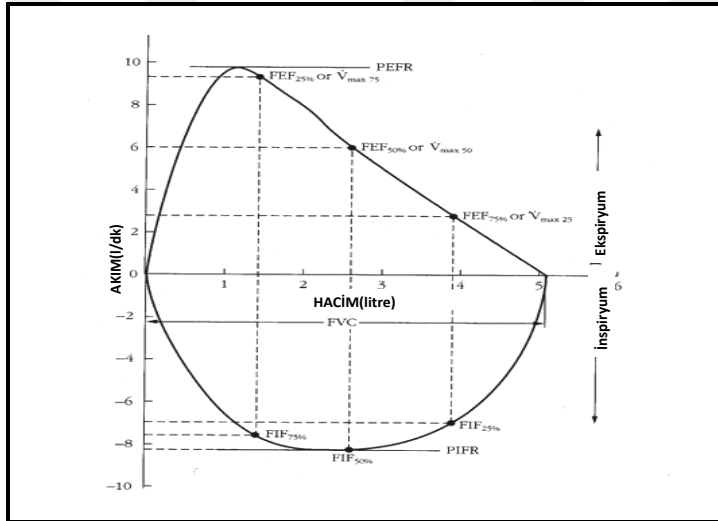
Hasta ayakta veya oturtularak ölçüm yapılır. Spirometreye bağlı bir ağızlık verilir ve burun bir mandal ile kapatılır. Kişi normal nefes alıp verirken derin bir inspiriyum yapması ile ölçüm başlar. Nefesini kısa bir süre tuttuktan sonra maksimum ekspirasyon ile duraksamaksızın tam olarak nefesini boşaltması istenir ve bu efor kayıt edilir. 6 yaş ve üzerindeki çocuklar iyi bir eğitim aldıklarında bu manevrayı yapabilirler. Kabul edilebilir bir performans için aynı işlem iki kez daha tekrarlanır ve en az 3 başarılı trase elde edilir. En iyi iki trasenin birbirinden %5den daha fazla bir fark göstermemesi gerekir. Ölçümler yaklaşık 15-20 dakika içinde tamamlanır ve en iyi trase değerlendirmeye alınır.

Akciğer fonksiyonları fizyolojik olarak dört hacimden oluşur. Ekspiratuar rezerv hacim (ERV), inspiratuar rezerv hacim (IRV), rezidual hacim (RV), tidal hacim (TV). Bu dört hacmin toplanması ile total akciğer kapasitesi (TLC) bulunur. Spirometri ile vital kapasite, zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu ekspirasyon manevraları ölçülür. Zorlu ekspirasyon 1. saniye hacmi (FEV₁), FEV₁/FVC, zorlu ekspirasyon ortası akım hızı (FEF_{%25-75}), zirve ekspiratuar akım (PEF) spirometri ile ölçülen parametrelerdir.

FVC manevraları, çok büyük oranda hastanın efor kapasitesi ve kooperasyonu ile ilgilidir. Bu nedenle teknisyelerin hastayı çok iyi bir şekilde eğitmesi

gerekmektedir. Ekspirasyonun en az 6 saniye olmasına özellikle dikkat edilmelidir (95).

FVC; kuvvetli bir inspirasyon yaptıktan sonra kuvvetli ve hızlı bir şekilde ekspirasyon yaparak çıkarılan maksimum havanın hacmidir. Sağlıklı kişiler 6 saniye ya da daha kısa bir sürede akciğer hacimlerinin %80'ini ekspire ederler (97). FVC mukus tıkaçları, bronşier daralmanın olduğu KF, bronşektazi, astım, nöromuskuler hastalıklar, restriktif hastalıklar ve göğüs duvarı defektleri gibi hastalıklarda azalır. (Tablo 5) FVC manevrası sırasındaki hacim değişiklikleri, akım-hacim halkaları ile gösterilebilir. Bu halkada akım dikey ekseninde litre/saniye, hacim ise yatay ekseninde litre olarak gösterilir. (Şekil 2)



Şekil 2: Spirometri akım-hacim halkası

FEV1; FVC manevrasının başlangıcından itibaren birinci saniyede ekspire edilen havanın hacmidir. Mukus sekresyonu, bronkospazm ve astım gibi obsrükatif hastalıklar ve akciğer fibrozisi, ödem, yer kaplayan lezyon ve nöromuskuler hastalıklar gibi restriktif hastalıklarda azalır. Ayrıca kooperasyon eksikliği ve efor azlığı da FEV1'de azalmaya neden olabilir. FEV1 ve FEV1/FVC havayolu obstrüksiyonunu göstermede en önemli ölçümlerdir. Hava yolu obstrüksiyonu ATS tarafından maksimum hava akımının hastanın akciğerlerinden çıkaracağı maksimum hava hacmine göre azalması olarak tanımlanmaktadır. Buna bağlı olarak FEV1/FVC azalması (<%70) obsrükatif hastalıklar için tipiktir. FEV1 ise obstrüksiyonun şiddetini

derecelendirmek için kullanılır (98). Restriktif hastalıklarda ise FVC'nin düşmesi ile birlikte FEV₁/FVC oranının normal kalması ya da artması gözlenir. (Tablo 5)

FEF25-75; FVC manevrasının %50'sindeki ortalama akımı gösterir; özellikle orta ve küçük hava yollarının durumu hakkında bilgi verir. Obstrüktif hastalıkların erken dönemlerinden itibaren bu akım azalmaya başlar. FEF25-75 ölçümlerinde anormallik küçük hava yolları için özgün değildir ancak duyarlıdır. Özellikle FEV₁/FVC'nin sınırdaki olduğu zamanlarda FEF25-75 havayolu obstrüksiyonunu göstermede yardımcıdır.

Tablo 5: SFT'de obstrüktif ve restriktif paterndeki değişiklikler.

Tetkik	Obstrüksiyon	Restriktif
FVC	N veya ↓	↓↓↓
FEV ₁	↓↓↓	N veya ↓
FEV ₁ /FVC	↓↓↓	N veya ↑
PEF _{%25-75}	↓↓↓	N veya ↓

3.2.2. İmpulse Osilometri

Çocuklarda pek çok solunum yolu hastalığı görülmektedir. Bu nedenle çocukların akciğer fonksiyonlarını doğru ölçebilmek için noninvaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu teknikler, akciğer fonksiyonlarını değerlendiren konvansiyonel spirometri, pletismografi, respiratuvar inductans pletismografi, zorlu osilasyon teknikleri, impuls osilometri gibi yöntemlerdir. Ancak pek çok yöntem kooperasyon sorunu nedeniyle küçük çocuklarda yapılamamaktadır (99). Zorlu osilasyon teknikleri genel bir terimdir. Ölçüm yapılan kişinin normal solunumu sırasında hava yolundaki mekanik ölçümleri yapar. 50 yıl kadar önce Dubois ve arkadaşları bu tekniklerin standardizasyonunu ve kullanımını belirlemişlerdir (100). İmpuls osilometri (İOS) zorlu osilasyon tekniklerinin bir çeşididir. Diğerlerinden farklı olarak farklı frekanslarda ölçüm alınarak diğerlerinden daha ayrıntılı bilgi sağlar (101). 1990'ların başlarında özellikle çocukların solunum fonksiyonlarını ölçmek için diğer sistemlere alternatif yöntem olarak İOS yöntemi geliştirilmiştir (102). Noninvazif bir yöntem olan İOS solunum sisteminin input impedansını

ölçmek için kullanılır. İOS ile konvansiyonel spirometriden daha detaylı bilgiler alınabilir. İOS hava yolu rezistansının santral ve periferel komponentleri arasındaki farkı göstermeye ve küçük hava yollarındaki erken patolojik değişiklikleri saptamaya yarar. İOS okul öncesi çocuklar ve eriskinlerde de kullanılan, pasif katılım gerektiren, kolay uygulanabilen bir metottur (99). İlaçların veya tedavilerin çeşitli akciğer kompartmanlarındaki etkilerini saptayabilir. Ölçüm sırasında değerler her solunumda eş zamanlı olarak kaydedilir. İşlem sırasında kooperasyon gerektirmediği için küçük çocuklarda da uygulanabilir.

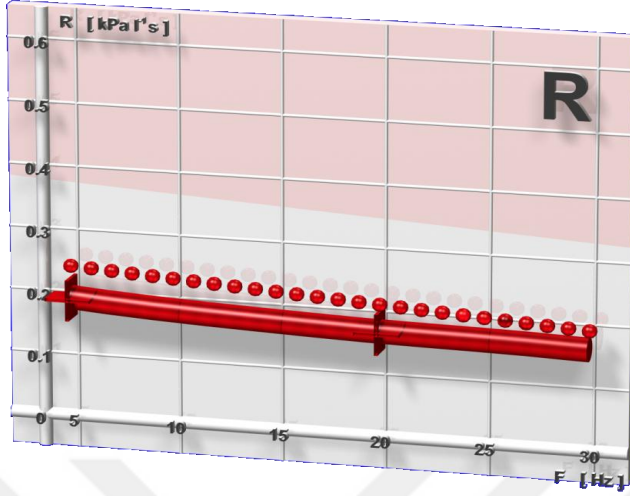
3.2.2.1.İOS Çalışma Şekli

İOS cihazının baş kısmından küçük basınç dalgalanmaları (saniyede 5 kez olacak şekilde) yayılır. Bunun avantajı ölçüm sırasında daha fazla örneklem alınmasına imkan sunmasıdır. İOS aparatından çıkan küçük basınç dalgaları ağız, orofarinks, larinks, trakea, büyük ve küçük hava yollarına doğru ilerleyerek akciğer dokularında gerilme ve elastik genişlemeye neden olur. Basınç dalgalarının akciğerde yaptığı gerilme sonucu ters basınç oluşur ve geri dönüşte solunum sisteminin impedansını (Zrs) belirler. Basınç sinyalleri 5Hz frekansta bir kare dalgalanmalar şeklinde gider. Düşük frekanslı dalgalar akciğerin periferine kadar giderken (5 Hz), yüksek frekanslı sinyaller (20 Hz) üst hava yollarına ilerler. Bu durum insan göğüs kafesinin şekli, büyüklüğü ve doku dağılımından dolayıdır. Bu bir başka şekilde de açıklanabilir. Kapalı bir yerde çok yüksek ses varsa düşük frekanslı seslerde (bas) vücudumuz titreirken yüksek frekanslı tonlarda vücut bunu hissetmez. Özellikle düşük frekanslardaki hava yolu rezistansı yaş ile ters orantılıdır. Yaş büyüdükçe rezistans azalır (99).

İmpedansı (Zrs) oluşturan iki ana faktör ‘‘Rezistans’’(Rrs) ve ‘‘Reaktans’’(Xrs)tır.

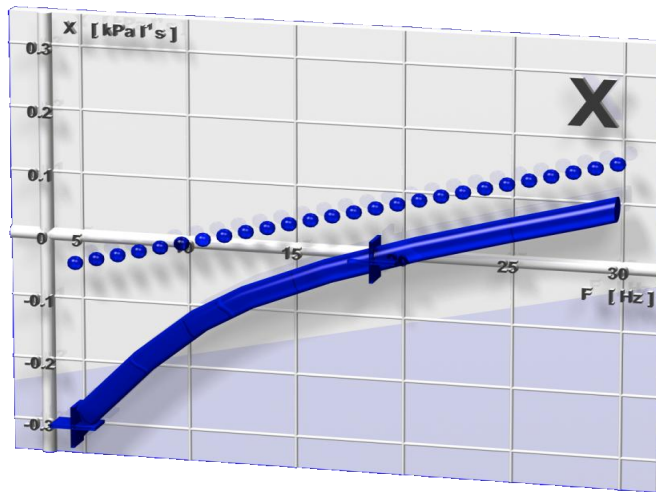
Rezistans (R): Basınç dalgasının hava yolu içinde iletilmesi için gerekli enerjidir. İyi bilinen bir terimdir. Tüm iletici hava yolları, akciğer ve göğüs duvarı dokusunun direncinden oluşur. İOS hava yolları ve akciğerlerin değişik frekanslara karşı olan rezistansını ölçer. Hesaplanmasında basınç ve akım sinyalleri kullanılır. Basınç akım ile aynı fazda olduğu zaman (basınç dalgası herhangi bir recoil ile

etkilenmeyen akciğer alanına girdiğinde) basınç ve akım sinyallerinden hesaplanır (99). Şekilde 3'te rezistans grafiği verilmiştir.



Şekil 3:Normal rezistans grafiği

Reaktans (X): Basınca karşı oluşturulan genişleyebilme miktarıdır. Karmaşık bir konsepttir. Eylemsizlik kuvvetlerini içerir. Bunu oluşturan durum basınç dalgalarının iletimi sağlayan hava yollarında hareketi ve akciğer dokusunun genişleyebilme “elastik recoil” durumudur. Düşük frekanslarda akciğer pasif olarak genişler, komplians yüksektir, elastik recoil düşüktür ve reaktans düşüktür. Frekans arttıkça pulmoner sistemde ayrılan enerji miktarı artar ve akciğer pasif distansiyondan aktif gerilmeye geçer. Bu olay balon şişirmeye benzer. Ufak bir hacimde hava verince balon kolayca genişler, ancak zamanla öyle bir nokta gelir ki balona üflediğiniz hava balonda gerilmeye neden olur ve daha fazla hava vermek için direnç oluşur. Bu potansiyel enerji recoili oluşturur (99).



Şekil 4:Normal reaktans grafiği

Akciğerlerde pasif distansiyondan aktif genişlemeye geçildiği frekansta bu olay için gerekli basınç ile elastik genişleyebilme birbirini sıfırlar. Bu noktada reaktans değeri sıfır olur. İşte reaktansın sıfır olduğu frekansa **rezonans frekansı (Fres)** denir. Bu göğüs kafesinin büyüklüğü ve doku yapısıyla ilişkilidir.

Reaktans Alanı (AX) :Reaktans eğrisinin altında kalan alandır.

İOS belirli frekanslar arasında (5 Hz -20 Hz) impedansı ölçer. R ve X 5 Hz de ölçüldükleri zaman R5 ve X5 olarak isimlendirilir. 5Hz gibi düşük frekanslı dalgalar akciğerin periferine ilerleyerek tüm pulmoner sistemi ilgilendiren bilgiler sağlar. Hem üst hem de alt hava yollarında tıkanıklık olduğunda R5 veX5 artar. 20 Hz gibi yüksek frekanstaki dalgalar üst hava yollarında kalır ve santral hava yolları ile ilgili bilgiler sağlar. Santral hava yolu tıkanıklığı R20 deki artışla karakterizedir.

Alt hava yolları ile sınırlı bir hastalıkta R5, R20 ye oranla daha fazla artacaktır. Bunun nedeni de üst hava yolu sisteminde meydana gelen direnç artışının (R20), sistemik dirençte (R5) meydana gelen değişikliğin ufak bir parçası olmasıdır. Bu ilişkiye frekans bağımlı değişkenlik denir. Üst hava yollarına sınırlı hastalıkta R5 ve R20 eşit oranda artar. Buna frekans bağımsız değişkenlik denir. Genel olarak yaş küçüldükçe R5 ile R20 arası fark daha fazla olur (99).

“Coherence” Uygunluk : Hava akımı ile basınç arasındaki uyumdur. Bu değer İOS uygulamasının güvenilirliğini yansıtır. Eğer akciğerlere giren hava akımı ile refleks olarak oluşan basınç dalgası arasında uygunsuzluk varsa “Coharence” düşük olacaktır. 30 saniyelik test uygulandığında 120 örneklem alınır. Bu ölçümde kabul edilebilir uygunluk düzeyi 5 Hz’de 0,6 veya daha fazla, 10 Hz’de 0,8 ve daha fazlasıdır (103). Ancak okul öncesi çocuklarda herkes tarafından kabul edilmiş bir uygunluk değeri yoktur (104). Testteki hata ya da düşük uygunluk değerleri hastanın rahat olmamasına, hiperventilasyona, kaçaklara, burun klipsinin gevşek olmasına, yanaklara yeterince baskı uygulanmamasına, yutkunmaya, öksürmeye bağlı olabilir. Bu durumda test daha uzun süre yapılırsa kabul edilebilir uygunluk değeri daha düşük olabilir.

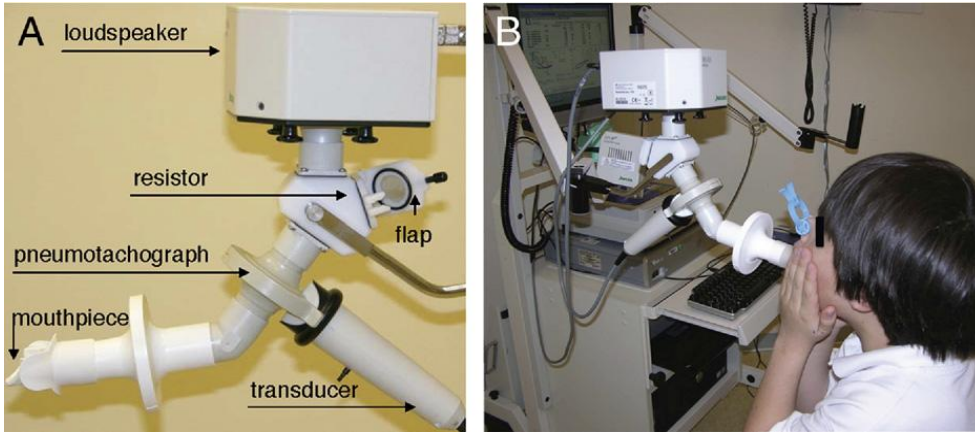
Çocuklarda İOS normal referans değerleri ayakta ölçülen boya göre yapılmıştır. Boy en güçlü bağımsız değişken olarak kabul edilmiştir (105). Pek çok çalışmada yaş, cinsiyet, ırk, kilo ile İOS’da ölçülen parametreler kıyaslanmış, ancak bu parametrelerin etkisi olmadığı gösterilmiştir (103,105). Çocuklarda bronkodilatör ilaç

verilmesinden sonra R5’de %20-40, R10’da %15-30 değişiklik olması reversibl tikanıklığın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerde ise AX’de %40-50’lik değişiklik gerektiği bildirilmiştir (103,108).

Ölçüm başlığı bir Y adaptörün bir koluna bağlıdır ve içinde ‘‘loud speaker’’ denilen basınç dalgaları üreten kısım bulunur. Y adaptörünün diğer koluna pnömotograf bağlıdır. Pnömotografa ise basınç dalgalarını ölçen bir ‘‘transducer’’ bağlıdır. Sistemin kalibrasyonu 3 litrelik metal şırınga ile yapılır. Bunun içinde üretici firma tarafından sağlanan referans rezistans (2 cmH₂O/L/sn) cihazı vardır. Test yapılmadan önce cihaz çocuğa tanıtılmalıdır ve rahatlattıktan sonra çocuk baş nötral ya da hafif ekstansiyon pozisyonunda, dik oturtulmalıdır. Burun klipsi ile burun kapatılıp ağızlık dudaklar ile sıkıca kavranmalı ve ölçüm sırasında yanaklara baskı yapılarak test yapılmalıdır. Teste başlandığında düzenli solunumlar görüldüğünde kayıt alınmalı ve yaklaşık 30 saniyelik ölçüm yapılmalıdır. En az 3 kayıt alınır ve çocuk uyum sorunu yaşıyor ise en fazla 5 kayıt alınarak en iyi ölçüm seçilir.

3.2.2.2.IOS Cihazının Tanıtımı

IOS cihazı bir ölçüm başlığı, bir rezistör, pnömotograf ve bir bilgisayardan oluşur. IOS cihazının resmi aşağıda verilmiştir (Resim 1).



RESİM 1: IOS CİHAZININ KOMPONENTLERİ: A:Basınç sinyallerini gönderen hoparlör, rezistör, IOS cihazının kapağı, ağızlık kısmı, basınç ve akım dalgalarını geçiren ve ölçen pnömotograf ve transducer bölümleri görülmektedir (99). B: 8 yaşındaki erkek çocuk IOS testi yapmaktadır. Test oturur pozisyonda yapılıyor, ölçüm sırasında burun klipsi kullanıyor ve yanaklara baskı yapılıyor. Test sonuçlarının grafikleri bilgisayar ekranından izleniyor.

3.2.2.3.İOS Klinik Uygulamaları

Astım, KF gibi kronik akciğer hastalıklarında hastalığın tanısı, şiddetinin değerlendirilmesi, tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca rezistans, frekans bağımlı rezistans ve reaktans ölçümleri yapılarak astım, kronik bronşit ile amfizem ayırımına yardımcı olur. Stabil astımlı hastalarda bronş hiperreaktivitesi değerlendirilmesi için kullanılır (99). Pairen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, metakolin ile provokasyon sırasında ölçülen FEV1 ile R, Fres, frekans bağımlı R arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.(109) Başka bir çalışmada da akut astım atağı geçiren spirometri yapamayan hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmek için acilde İOS uygulanabileceği belirtilmektedir (110).

İOS aynı zamanda epidemiyolojik çalışmalar için, astımlı çocukların taranmasında, maskeli olarak iritan maddeye maruz kalan erişkinlerin değerlendirilmesinde, sigara maruziyetinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (99).

3.2.2.4.İOS'nin Diğer Tekniklerle Karşılaştırılması

Akciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için rutinde İOS'a ek olarak, spirometri, interrupter teknik, pletismografi, tidal solunum ölçümleri kullanılmaktadır. Büyük çocuklar ve erişkinlerde spirometri hala klasik bir test iken okul öncesi çocuklarda doğru olarak yapılması pek mümkün olmayan, belli bir efor ve beceri isteyen bir testtir. Birçok çalışmada okul öncesi çocuklarda İOS denenmiş ve referans değerleri belirlenmiştir ve bu yaş grubu için spirometriye mükemmel bir alternatif yöntem olabileceği vurgulanmıştır (99,103).

Vücut Pletismografisi okul öncesi çocuklarda hava yolu rezistansını güvenilir bir şekilde ölçebilir. Astımlı hastalarda tedaviye yanıtı, bronkodilatör yanıtı, bronşial hiperreaktiviteyi ve KF'li hastalarda akciğer fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede kullanılabilir. Ölçüm bir kabin içinde, oturur pozisyonda, yüz maskesi, burun klipsi kullanılarak ve yanaklardan da bastırılarak bir pnömotakograf içine normal nefes alıp-verirken yapılır. İOS'ye benzer şekilde kooperasyon gerektirmeyen havayolu basıncı(Raw)'nın ölçüldüğü bu testin dezavantajları kapalı alanda yapılıyor olması ve her klinikte kurulamayan pahalı bir teknik olmasıdır (99).

Interrupter (Rint) tekniği hava yolu rezistansı, viskoelastik ve stres adaptasyon özellikleri hakkında bilgi veren bir testtir (104). Test tekniği yine İOS'ye benzer

şekilde fazla kooperasyon gerektirmeden dik oturur pozisyonda, burun klipsi takılarak, yanaklara bastırılarak bir ağız parçası içine normal nefes alıp-verme şeklindedir. Astımlı ve bronkodilatör tedavi alan çocuklarda yapılan çalışmalar İOS yönteminin daha duyarlı olduğunu göstermiştir (111).

Sonuç olarak IOS yöntemi hızlı, kolay uygulanabilen, güvenli ve değerliliği kanıtlanmış bir tekniktir. Çok az kooperasyon gerektirdiği için okul öncesi çocuklarda da kullanılabilir.

3.3.KİSTİK FİBROZİS VE SOLUNUM FONKSİYONLARI

Solunum fonksiyon testi (SFT) KF'li çocukların, gençlerin ve yetişkinlerin hastalıklarının yönetiminde merkezi bir rol oynamaktadır (112). KF'li hastalarda SFT'nin izlenmesi hastalığın ağırlığını belirlemede ve prognozu öngörmeye oldukça değerlidir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda hava yolu hastalığının erken teşhisi ve uzun dönemde akciğer fonksiyonu ölçümleri ile erken müdahale prognozu iyileştirmektedir.

Klinik olarak akciğer hastalığının geliştiği gösterilemeyen çok erken yaştaki (4-8) KF'li çocuklarda dahi solunum fonksiyonlarında önemli bir azalma tespit edilmiştir (2) ve bozulmuş solunum fonksiyonlarının alt solunum yolu salgılarındaki patojenlerin yükü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (113).

En yaygın olarak kullanılan ve kabul edilen akciğer fonksiyon testi birinci saniyede zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) ölçümünün yapıldığı spirometridir. FEV1'in tekrarlanabilirliği ve değişkenliği iyi tanımlanmış bulunmaktadır. FEV1, KF mortalitesi ile bağlantılıdır ve KF tedavi çalışmaları için geçerli bir sonuç ölçüsüdür (95,114,115). Spirometrik değerlendirme her vizitte yapılmalıdır. FEV1 değeri, prognoz ve mortalite ile doğrudan ilişkili bir parametredir. FEV1'de %10'dan fazla düşme olması akut pulmoner alevlenme açısından anlamlyken, FEV1'in beklenenin %30'undan daha az bulunması hastanın son dönem akciğer hastalığında olduğunun ve akciğer transplantasyonuna ihtiyacı olduğunun bir göstergesidir (45,46).

KF'de FEV1 mortalite riski ile ilişkilidir, ancak erken akciğer hastalığı tespitinde bu kadar duyarlı olmayabilir (116,117). Şimdiye kadar, bu hastalardaki

solunum yolu tıkanıklığının değerlendirilmesi için, geleneksel spirometrik zorlu ekspiratuar testler temel yöntem olarak kabul edilmiştir. Spirometri yöntemi ile solunum fonksiyonlarının ölçümü hastalık seyrini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için objektif bir yol ve prognostik faktör olarak kabul görmüştür.

Akciğer fonksiyon testleri çocukların yaşına göre değişir. 3 yaşından itibaren çocukların, vital kapasite ve maksimal ekspiratuar akımları ölçmek için gereken ventilasyon manevralarını yapabilecek yeterli kooperasyonları olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak çok küçük yaş grubunda çok iyi seçilmiş ve eğitilmiş çocuklarda dahi zorlu ekspirasyon manevralarını başarılı bir şekilde yapma oranı %55 olarak bulunmuştur (6).

Erken çocukluk dönemindeki ve/veya engelli çocukların büyük bir kısmı tekrarlanabilir zorlu ekspiratuar manevraları yapamazlar. Osilometrik teknikler ise sadece hastanın pasif işbirliğini gerektiren, normal nefes alıp verirken tidal solunum sırasındaki hava akımı sınırlamasını değerlendirecek potansiyele sahip daha küçük yaştaki hastaların da kolaylıkla yapabileceği testlerdir (8,118). Ayrıca, bu testler ile solunum sistemi impedansı ölçülerek akciğer fonksiyon bozukluğunun havayolu ve akciğer parankim anormalliklerinden hangisi ile ilişkili olduğu ayırt edebilir (119,120).

Zorlu osilasyon teknikleri (FOT) ve İOS spirometri yapamayan hastalarda akciğer fonksiyonunu değerlendirmek için yararlı bir teknikler olabilir. Ancak, tedavi etkilerinin ve değişkenliğinin tespitinde bu testlerin sonuç ölçüsü olabilmesi için FOT ve İOS duyarlılığını belirlemeye yönelik daha fazla veri gereklidir.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi ve Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalları tarafından KF tanısı ile takipli, 3-18 yaş aralığındaki hastalar çalışma grubu olarak, aynı yaş grubunda solunum açısından hiçbir sorunu olmayan, son 15 gün içerisinde ÜSYE geçirmemiş sağlıklı çocuklar da kontrol grubu olarak alındı.

4.1.Çalışma Grubu

Çalışmamıza en az iki pozitif ter testi sonucu ile KF tanısı alan, Kocaeli Üniversitesi ve Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD'leri tarafından düzenli takip edilen 3-18 yaş aralığındaki KF hastaları dahil edildi. Çalışma 2013 yılı Ocak – Kasım ayları arasında yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- KF hastası olmak
- 3-18yaş aralığında olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- KF hastası olmamak
- KF hastası olanlardan <3yaş, >18yaş olmak

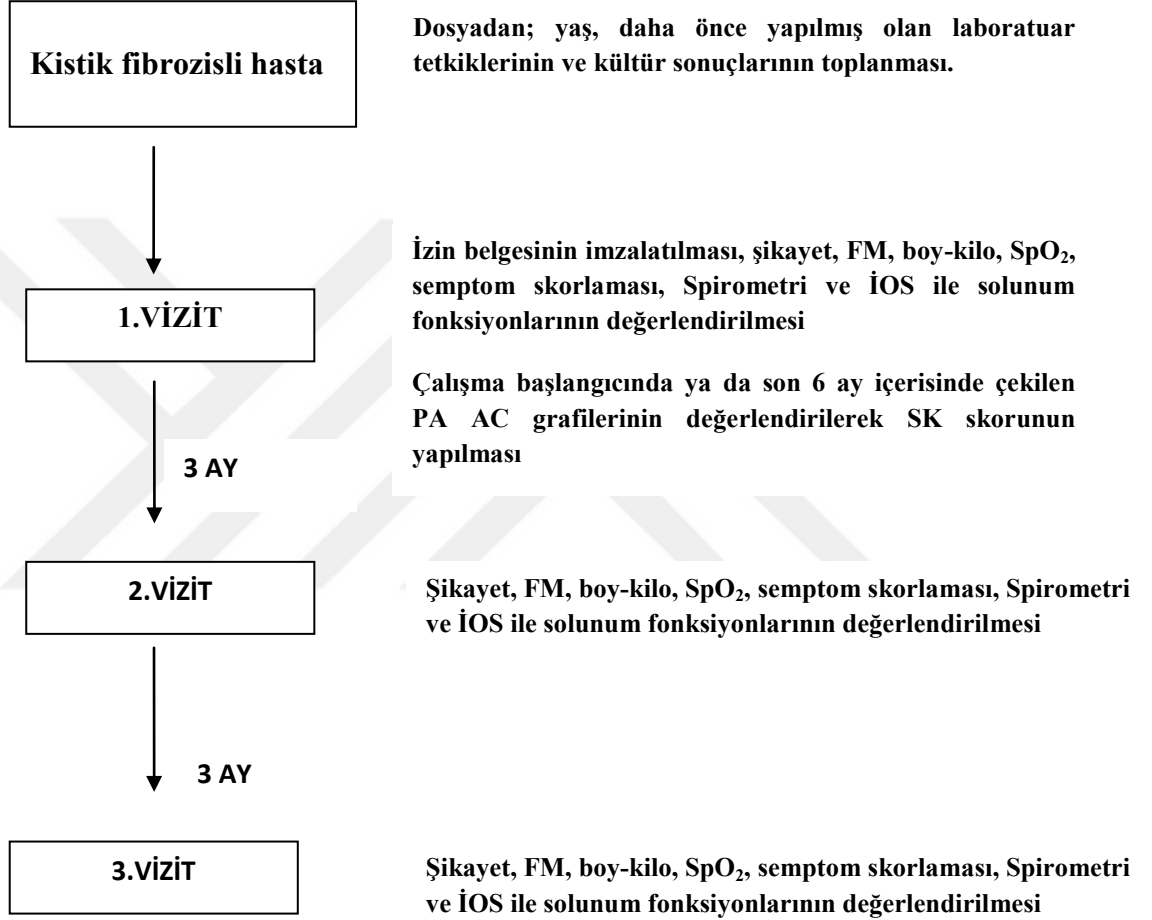
Marmara Üniversitesi'nde takipli 224 hastanın 131 tanesi ve Kocaeli Üniversitesi'nde takipli 43 hastanın 14 tanesi 3-18 yaş aralığındaydı. Bu 145 hastadan 60 tanesi çalışmaya katılmayı kabul etti.

Her kontrolde hastaların semptom skorlaması yapıldı, oksijen saturasyonuna bakıldı ve fizik muayenesi yapıldıktan sonra solunum fonksiyon testleri uygulandı. Spirometri ve İOS eş zamanlı yapılan hastaların önce İOS sonra spirometri ile solunum fonksiyonları değerlendirildi.

Hastaların tümüne Shwachman-Kulczyki skoru (Hastanın genel durumu, fizik muayene bulguları, beslenme durumu ve PAAC grafi bulgularına göre değerlendirildiği, hastalığın şiddetini gösteren bir skorlamadır) uygulandı ve *P. aeruginosa*, *S. aureus* kolonizasyonu (son altı ay içerisinde ardarda alınan ve aralarında en az bir ay süre bulunan üç kültürde *P. aeruginosa* / *S. aureus* üreme olması) ve APBA varlığı kayıt edildi.

İzlem sırasında akut alevlenme ile gelen hastaların tedavisi verildi. Akut alevlenme yaşayan hastaların bu dönemde solunum fonksiyon testleri spirometri ve İOS yöntemleri ile ayrıca yapıldı ve tedavi sonrası solunum fonksiyon testleri tekrarlandı.

Tablo 6: Çalışma planı



4.2.Kontrol Grubu

Kontrol grubu olarak 3-18 yaş arası solunum yolu hastalığı bulunmayan çocuklar alındı. Kontrol grubuna dahil edilme kriterleri:

- Ailesinde veya kendisinde wheezing ya da astım öyküsü olmayan
- Ailesinde veya kendisinde allerjik rinit ya da egzema bulunmayan
- Evinde sigara içilmeyen
- Obezite ve kas hastalığı olmayan
- Son 15 gündür üst solunum yolu enfeksiyonu olmayan sağlıklı çocuklar

Bu çocuklar hastanemiz çocuk nöroloji, çocuk endokrin, çocuk nefroloji ve polikliniklerinde febril konvulziyon, diabetes mellitus, tiroidit, disfonksiyonel işeme, idrar yolu enfeksiyonu, tanılarıyla takipli olan hastalardan alındı. Kontrol grubu hastalarının hiç birinin solunumsal yakınması yoktu ve büyüme gelişmeleri hepsinin normaldi.

4.3.Solunum Fonksiyon Testleri

Tüm hastaların, her kontrolde semptom skorlaması ve fizik muayenesi yapıldıktan sonra oda havasında oksijen saturasyonları kayıt edildi. Hastalardan hiçbirinin solunumsal şikayeti artmamış ve hiçbiri en az iki hafta içinde solunum sistemi enfeksiyonu geçirmemişti.

Test öncesinde hastaların boy ve kiloları Desis marka boy-kilo ölçüm cihazı ile ölçüldü, doğum tarihi ve cinsiyet verileri ile birlikte İOS ölçümü yapan bilgisayara girişleri yapıldı. Solunum fonksiyon testleri, İOS (Jaeger Masterscreen, Würzburg, Germany) yöntemi ile solunum sisteminin input impedansı ölçülerek yapıldı. Testin yapıldığı her gün, pnömotograf 3 litrelik özel metal şırınga ile kalibre edildi. Bu işlem öncesinde higrometre ile oda ısısı ve nem kayıtları alete veri olarak girildi.

Solunum fonksiyon testi yapılmadan önce her çocuğa işlem ile ilgili bilgi verildi ve test sırasında normal şekilde nefes alıp vermesi söylendi. Çocuk rahat ve dik bir şekilde oturtulduktan sonra, boynunun nötral ya da hafif ekstansiyon pozisyonunda olmasına dikkat edilerek, burun klipsi ile burun delikleri kapatıldı ve ölçüm sırasında çene ve yanaklardan desteklendi. Hasta normal nefes alıp verdiği sırada test yapıldı. Ölçüm alabilmek için ani değişikliklerin olmadığı 30 saniyelik düzenli bir solunum süreci yeterli kabul edildi. En az 3 ölçüm alınarak değerlendirme yapıldı ve en iyi test istatistiklere girildi. R ve X 5, 10, 15, 20 Hz'deki değerleri (kPa/(L/s), Fres(l/s) ve AX (kPa/L) kayıt edildi. Çıkan grafikte 'coherence' bölümünde 5 Hz de >0.6, 10 Hz de ≥ 0.8 ise test uygun kabul edildi.

Spirometriye uyum sağlayabilen 17 hastaya önce İOS yapıldı. Daha sonra Flowhandy ZAN100 cihazında spirometri ile solunum fonksiyon ölçümü yapıldı. Spirometri, hasta dik oturur pozisyonda iken burun klips ile kapatılarak yapıldı. Hastaların derin bir inspiyum sonrası zorlu bir ekspiyum ve ardından derin bir

inspiryum yaptıkları 3 ölçümden en iyi ölçüm cihaza kaydedildi. Spirometri ile ölçülen FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 değerleri kayıt edildi.

4.4.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için *Statistical Package for Social Sciences Statistical Software* (SPSS) 16 bilgisayar programı kullanılarak verilerin kaydı yapıldı. Nonparametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi ve Friedman testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Fisher's exact ve T test testleri kullanıldı (p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi).



5.BULGULAR

Marmara Üniversitesi ve Kocaeli Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD'ları tarafından takip edilen toplam 267 KF'li hastadan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyup çalışmaya katılmayı kabul eden 60 tanesi solunum fonksiyonlarını değerlendirmek üzere çalışmaya alındı. Bu hastalardan 11 tanesi İOS'ye yeterli kooperasyon gösteremediği için çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan 49 hastadan 4 tanesi sadece 1. ölçüme gelip çalışmadan ayrıldı, 2 tanesi ise 1 ve 2. ölçümden sonra çalışmadan ayrıldı. Geriye kalan 43 hasta ile 3. ölçüm yapılarak çalışma tamamlandı. 6 yaş ve daha büyük olan 31 hastaya eş zamanlı olarak spirometri de uygulandı ancak 17 hasta işleme uyum sağlayabildi.

Çalışmaya alınan 49 hastanın 22'si (%44,9) kız, 27'si (%55,1) erkekti. Hasta grubunun ortalama yaşı $7,75 \pm 3,55$ yıl olarak saptandı. Hastaların boy ortalaması $119,86 \pm 19,37$ cm, kilo ortalaması $23,54 \pm 9,86$ kg bulundu.

Kontrol grubuna, çalışma grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 45 çocuk alındı. Kontrol grubunun 24'ü (%53,3) kız, 21'i (%47,7) erkekti. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kontrol grubunun ortalama yaşı $9,14 \pm 3,62$ yıl olarak bulundu. İki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunun boy ortalaması $130,82 \pm 20,62$ cm ve kilo ortalaması $30,94 \pm 13,33$ kg olarak saptandı. İki grup arasında boy ve kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.(Tablo 7)

Tablo 7: Kontrol ve çalışma grubunun antropometrik verileri

	Hasta	Kontrol	p değeri
Sayı(n=)	49	45	
Cinsiyet n(%)			
Kız	22(%44,9)	24(%53,3)	>0,5
Erkek	27(%55,1)	21(%47,7)	>0,5
Yaş(yıl)(±SD)	$7,75 \pm 3,55$	$9,14 \pm 3,62$	0,065
Boy(cm)(±SD)	$119,86 \pm 19,37$	$130,82 \pm 20,62$	0,009
Kilo(kg) (±SD)	$23,54 \pm 9,86$	$30,94 \pm 13,33$	0,003

Hastaların tümünün kontrollerde ve akut alevlenme dönemlerinde bakılan solunum sayıları yaşına göre normal sınırlardaydı. 3 ayrı kontrolde ve alevlenmede bakılan ortalama SpO₂ değerleri sırası ile %98, %97, %98 ve %97 olup bu 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.(p>0,5)

Hastaların %95,9'u inhaler/nebul bronkodilatör, %59,2'si inhaler/nebul steroid ve %77,6'sı nebul dornaz alfa kullanmaktaydı. 13 (%26,5) hastada *P. aeruginosa* kolonizasyonu, sadece 1 hastada (%2) *S. aureus* kolonizasyonu ve 3 hastada ABPA vardı. (Tablo 8)

Tablo 8: Hastaların demografik verileri

Genel Özellikler		n=49
Yaş Ortalaması(ay ± SD)		94,22 ± 41,96
Cinsiyet n(%)	Kız	22(%44,9)
	Erkek	27(%55,1)
Solunum Sayısı	Normal	49 (%100)
	Takipneik	-
SpO₂ (ortalama ±SD)	1.ölçüm	98,0 ± 1,13
	2.ölçüm	97,9 ± 1,53
	3.ölçüm	98,4 ± 1,50
	Alevlenme	97,3 ± 1,04
Bronkodyatör kullanımı	Var n(%)	47 (%95,9)
	Yok n(%)	2 (%4,1)
İnhaler steroid kullanımı	Var n(%)	29 (%59,2)
	Yok n(%)	20 (%40,8)
Dornaz alfa kullanımı	Var n(%)	38 (%77,6)
	Yok n(%)	11 (%22,4)
Alevlenme	Var n(%)	16 (%32,7)
	Yok n(%)	33 (%67,3)
P. aeruginosa kolonizasyonu		13 (%26,5)
S. aureus kolonizasyonu		1 (%2)
ABPA		3 (%6,1)
SK skoru	Çok iyi n(%)	7 (%15,6)
	İyi n(%)	25 (%55,6)
	Hafif n(%)	13 (%28,9)
	Orta n(%)	-
	Şiddetli n(%)	-

SpO₂: Pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu

ABPA: Allerjik bronkopulmoner aspergillozis

SK skoru: Shwachman-Kulczycki Skoru

Klinik olarak hastalığın şiddetinin değerlendirilmesini sağlayan SK Skoru'na göre hastalık şiddeti hastaların %15,6'sında çok iyi, %55,6'sında iyi, %28,9'unda hafif olarak saptandı. Orta ve şiddetli hastalık grubunda olan hasta yoktu. (Tablo 8)

Solunum fonksiyon testi için gelen 60 hastadan 49 tanesi İOS testini yapabildi. Bu hastalardan 49'una 1 kez, 45'ine 2 kez ve 43'üne 3 kez 3 ay ara ile İOS yapıldı. Altı yaşından büyük olan 31 hastadan 17'si spirometri yapabildi. Spirometriye uyum sağlayabilen hastaların tümüne 3 ay ara ile 3 kez İOS ile eş zamanlı spirometri de yapıldı. Ayrıca çalışma süresince 16 hasta akut alevlenme bulguları ile başvurdu. Bu hastalardan 10'unun İOS ile, spirometri yapabilen 6'sının ise hem İOS, hem de spirometri ile solunum fonksiyonları değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak 52 çocuğa İOS yapıldı. Bunlardan 45 (3-18yaş aralığında) tanesi İOS testini başarı ile sonlandırabildi. Kontrol grubundaki 45 çocuktan 6-18 yaş aralığındaki 17'sine eş zamanlı spirometri de yapıldı.

Çalışmamızda 49 hasta ve 45 kontrol grubu olmak üzere toplam 94 çocuğun İOS ile 5-10-15-20Hz frekanslarında solunum fonksiyonları değerlendirildi; R, X, Fres, z ve AX değerleri ölçüldü ve istatistiksel analizleri yapıldı. 17'si hasta ve 17'si kontrol olmak üzere 34 çocuğun ise spirometri ile FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 değerleri belirlenerek istatistiksel analizi yapıldı.

Hastaların İOS ile bakılan tüm frekanslardaki R değerleri (R5-10-15-20Hz), Z5, Fres ve AX değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek, X değerleri (5-10-15-20Hz) ise kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Tablo 9'da hasta ve kontrol grubunun SFT sonuçları verilmiştir.

Rezistans, farklı frekanslarda (5-20Hz) basınç dalgaları kullanılarak dört farklı değerde hesaplandı (R5, R10, R15, R20). Küçük hava yollarındaki direnci gösteren R5 ve R10, büyük hava yollarındaki direnç hakkında bilgi veren R15 ve R20'nin ayrı ayrı 1,2,3. ölçümlerinin değerleri kontrol grubu değerlerine göre yüksek saptandı. Hastaların 1, 2 ve 3. ölçümleri için hesaplanan R ortanca değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi.(Tablo 9)

Bakılan tüm frekanslarda(5-20Hz), hastaların alevlenme sırasındaki R değerleri stabil dönemdeki 1,2 ve 3. ölçüm R değerlerine göre daha yüksek bulundu. Bunlardan alevlenme ile 2. ölçüm ve alevlenme ile 3. ölçüm arasında tüm frekanslardaki R değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Ayrıca R5

ve R10'da alevlenme ile 1. ölçüm değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Tablo 9)

Reaktans da farklı frekansta(5-20Hz) basınç dalgaları kullanılarak dört farklı değerde hesaplandı (X5, X10, X15, X20). Hastaların 1,2,3. ölçümlerinin X değerleri kontrol grubu değerlerine göre düşük saptandı. Hastaların 1, 2 ve 3. ölçümleri için hesaplanan X ortanca değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.(Tablo 9)

Hastaların alevlenme sırasındaki X değerleri bakılan tüm frekanslarda (5-20Hz) stabil dönemdeki 1,2 ve 3. ölçüm X değerlerine göre daha düşük bulundu. Birinci ölçüm ve alevlenme arasında hiçbir frekansta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,5$). Alevlenme ile 2. ve 3. ölçüm X değerleri karşılaştırıldığında ise X5 hariç bakılan tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.(Tablo 9)

Bir basınç dalgasının solunum sistemi boyunca ilerlemesi için gerekli olan güçlerin toplamı olan Z5 değerleri, hastaların 1,2 ve 3. ölçümlerinin tümünde kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hastaların 1,2 ve 3. ölçümlerinin Z5 değerleri ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ayrıca alevlenme sırasında ölçülen Z5 değeri ile hastaların stabil dönemlerinde bakılan 1,2 ve 3. ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Alevlenme sırasındaki Z5 değerleri stabil dönemde yapılan ölçümlere göre yüksekti. (Tablo 9)

Hastaların 1,2 ve 3. ölçüm Fres ve AX değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hastaların üç ölçümü ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Ayrıca alevlenmede ölçülen Fres ve AX değerleri hastaların 1,2 ve 3. ölçüm değerlerine göre yüksek bulundu. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında 2. ve 3. ölçüm ile alevlenme arasında anlamlı fark saptandı.(Tablo 9)

Alevlenme ile başvuran 16 hastadan sadece 6 tanesi spirometri yapabildiği için bu hastaların alevlenme sırasındaki ve tedavi sonrasındaki spirometri değerleri karşılaştırılmadı ve İOS ile ilişkisine bakılmadı.

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun impuls osilometri sonuçları.

İOS		Hasta(n=49)	Kontrol(n=63)	p değeri
		Ortanca(IQR:25-75)	Ortanca(IQR:25-75)	
R5 (kPa/(L/s))	1.ölçüm	0,969 (0,722 - 1,086)	0,616 (0,401 - 0,736)	<0,001
	2.ölçüm	0,850 (0,651 - 1,009)	0,616 (0,401 - 0,736)	0,001
	3.ölçüm	0,783 (0,607 - 1,00)	0,616 (0,401 - 0,736)	0,003
	Alevlenme	1,256 (0,822 - 1,609)		
	p değeri	<0,001 ^{a,b,c}		
R10 (kPa/(L/s))	1.ölçüm	0,746 (0,588 - 0,869)	0,538 (0,389 - 0,681)	<0,001
	2.ölçüm	0,698 (0,549 - 0,819)	0,538 (0,389 - 0,681)	0,004
	3.ölçüm	0,658 (0,536 - 0,806)	0,538 (0,389 - 0,681)	0,017
	Alevlenme	0,848 (0,617 - 1,170)		
	p değeri	0,001 ^{a,b,c}		
R15 (kPa/(L/s))	1.ölçüm	0,681 (0,563 - 0,817)	0,509 (0,384 - 0,633)	<0,001
	2.ölçüm	0,612 (0,526 - 0,792)	0,509 (0,384 - 0,633)	0,009
	3.ölçüm	0,610 (0,506 - 0,737)	0,509 (0,384 - 0,633)	0,035
	Alevlenme	0,751 (0,564 - 1,041)		
	p değeri	0,001 ^{b,c}		
R20 (kPa/(L/s))	1.ölçüm	0,595 (0,526 - 0,757)	0,491 (0,368 - 0,596)	0,001
	2.ölçüm	0,562 (0,469 - 0,740)	0,491 (0,368 - 0,596)	0,016
	3.ölçüm	0,579 (0,465 - 0,698)	0,491 (0,368 - 0,596)	0,033
	Alevlenme	0,711 (0,517 - 0,956)		
	p değeri	<0,001 ^{b,c}		
x5 (kPa/(L/s))	1.ölçüm	-0,262 (-0,372 - -0,19)	-0,192 (-0,267 - -0,138)	0,01
	2.ölçüm	-0,265 (-0,365 - -0,209)	-0,192 (-0,267 - -0,138)	0,004
	3.ölçüm	-0,283 (-0,358 - -0,186)	-0,192 (-0,267 - -0,138)	0,003
	Alevlenme	-0,284 (-0,455 - -0,181)		
	p değeri	0,405		
x10 (kPa/(L/s))	1.ölçüm	-0,178 (-0,232 - -0,120)	-0,058 (-0,140 - -0,019)	<0,001
	2.ölçüm	-0,145 (-0,199 - -0,094)	-0,058 (-0,140 - -0,019)	0,001
	3.ölçüm	-0,146 (-0,206 - -0,069)	-0,058 (-0,140 - -0,019)	0,001
	Alevlenme	-0,297 (-0,456 - -0,182)		
	p değeri	0,001 ^{b,c}		
x15 (kPa/(L/s))	1.ölçüm	-0,118 (-0,163 - -0,064)	0,001 (-0,095 - 0,053)	<0,001
	2.ölçüm	-0,088 (-0,138 - -0,041)	0,001 (-0,095 - 0,053)	<0,001
	3.ölçüm	-0,097 (-0,139 - -0,027)	0,001 (-0,095 - 0,053)	<0,001
	Alevlenme	-0,229 (-0,354 - -0,105)		
	p değeri	<0,001 ^{b,c}		
x20 (kPa/(L/s))	1.ölçüm	-0,010 (-0,068 - 0,011)	0,054 (-0,014 - 0,112)	<0,001
	2.ölçüm	-0,016 (-0,055 - 0,025)	0,054 (-0,014 - 0,112)	<0,001
	3.ölçüm	-0,011 (-0,048 - -0,040)	0,054 (-0,014 - 0,112)	0,001
	Alevlenme	-0,065 (-0,179 - -0,027)		
	p değeri	0,034 ^{b,c}		
Resfrek (1/s)	1.ölçüm	21,45 (19,79 - 23,70)	15,62 (11,09 - 20,91)	<0,001

	2.ölçüm	20,77 (18,19 – 23,0)	15,62 (11,09 – 20,91)	<0,001
	3.ölçüm	20,77 (17,6 – 22,72)	15,62 (11,09 – 20,91)	0,001
	Alevlenme	24,46 (22,0 – 28,05)		
	p değeri	0,012 ^{b,c}		
Z5 (kPa/(L/s))	1.ölçüm	1,001 (0,765 – 1,143)	0,663 (0,470 – 0,796)	<0,001
	2.ölçüm	0,897 (0,711 – 1,071)	0,663 (0,470 – 0,796)	0,001
	3.ölçüm	0,842 (0,652 – 1,060)	0,663 (0,470 – 0,796)	0,005
	Alevlenme	1,370 (0,853 – 1,726)		
	p değeri	<0,001 ^{a,b,c}		
AX (kPa/L)	1.ölçüm	2,29 (1,41 – 3,19)	0,92 (0,49 – 1,97)	<0,001
	2.ölçüm	1,99 (1,19 – 2,89)	0,92 (0,49 – 1,97)	0,001
	3.ölçüm	2,01 (1,02 – 2,70)	0,92 (0,49 – 1,97)	0,001
	Alevlenme	4,18 (2,23 – 6,39)		
	p değeri	0,002 ^{b,c}		

a: 1. ölçüm ve alevlenme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

b: 2. ölçüm ve alevlenme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

c: 3. ölçüm ve alevlenme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

Hasta ve kontrol grubunun spirometri değerleri karşılaştırıldığında FEV1, FVC, FEF25-75 değerleri hastalarda daha düşük, FEV1/FVC değeri ise hasta ve kontrol grubunda eşit bulundu ($p>0,05$). İki grup arasındaki FEV1, FVC, FEF25-75 değerleri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(Tablo 10)

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubu spirometri sonuçları

Spirometri	Hasta(n=17)	Kontrol(n=17)	p değeri
	Ortanca(25-75)	Ortanca(25-75)	
FEV1 %	92 (73 – 99,5)	106 (95 – 113)	0,005**
FVC %	88 (73 – 98)	98 (90 - 104)	0,016*
FEV1/FVC %	103 (99 - 107)	103 (100 - 107)	0,510
FEF25-75 %	81 (58 – 105,5)	114 (96 - 125)	0,002**

** : $p<0.01$; * : $p<0.05$

Spirometri yapabilen hastaların spirometri sonuçları ile İOS sonuçlarının korelasyonuna bakıldı. FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 değerleri azalırken R, Fres, Z5 ve AX değerlerinin yükseldiği; X değerlerinin ise spirometri değerleri ile doğru orantılı olarak düştüğü saptandı.

İOS ile ölçümde daha çok küçük hava yolları hakkında bilgi veren R5, R10, X5, X10, X15, Fres, Z5 ve AX değerleriyle FEV1'in korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. FVC ile X10, X15, Fres ve AX arasındaki ilişki istatistiksel olarak

anamlı bulundu. FEV1/FVC ile R5, X15, Fres, Z5 ve AX arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. FEF25-75'in İOS değerleri ile korelasyonunda R15 ve R20 haricindeki tüm değerlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 11)

FEV1 değerine göre hastalık şiddeti belirlenen hastaların hastalık şiddeti ile İOS değerleri arasında korelasyon saptanmadı.(Tablo 11)

Tablo 11: Hastaların spirometri değerleri ile impuls osilometri değerleri korelasyonu(n=17)

	FEV1%	FVC%	FEV1/FVC%	FEF25-75%	FEV1 Hast. şiddeti
R5 (kPa/(L/s))					
r	-0,541	-0,475	-0,590	-0,592	-0,173
p	0,025*	0,054	0,013*	0,012*	0,506
R10 (kPa/(L/s))					
r	-0,498	-0,446	-0,453	-0,500	-0,157
p	0,042*	0,072	0,068	0,041*	0,546
R15 (kPa/(L/s))					
r	-0,451	-0,395	-0,434	-0,456	-0,094
p	0,069	0,117	0,081	0,066	0,718
R20 (kPa/(L/s))					
r	-0,414	-0,319	-0,448	-0,434	-0,630
p	0,098	0,212	0,071	0,082	0,810
x5 (kPa/(L/s))					
r	0,494	0,426	0,447	0,505	0,378
p	0,044*	0,089	0,072	0,039*	0,135
x10 (kPa/(L/s))					
r	0,558	0,524	0,478	0,551	0,283
p	0,020*	0,031*	0,053	0,022*	0,270
x15 (kPa/(L/s))					
r	0,593	0,571	0,522	0,617	0,252
p	0,012*	0,017*	0,032*	0,008**	0,329
x20 (kPa/(L/s))					
r	0,461	0,422	0,392	0,508	0,284
p	0,062	0,091	0,119	0,037*	0,270
Fres (1/s)					
r	-0,625	-0,608	-0,486	-0,635	-0,252
p	0,007**	0,010*	0,048*	0,006**	0,329
Z5 (kPa/(L/s))					
r	-0,529	-0,462	-0,522	-0,544	-0,189
p	0,029*	0,062	0,032*	0,024*	0,468
AX (kPa/L)					
r	-0,587	-0,555	-0,484	-0,578	-0,315
p	0,013*	0,021*	0,049*	0,015*	0,218

** : p<0.01; * : p<0.05

Psuedomonas kolonizasyonu olan ve olmayan hastaların akciğer fonksiyonları İOS ile karşılaştırıldığında R5, R10 ve Z5’de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. R5, R10 ve Z5 değerleri kolonizasyon olan hastalarda daha düşük bulunurken olmayanlarda daha yüksek saptandı. Diğer İOS değerlerinin hiçbirinde anlamlı değişiklik tespit edilmedi. (Tablo 12)

Tablo 12: Psuedomonas kolonizasyonu varlığına göre İOS değerlerinin korelasyonu

İOS değerleri	Psuedomonas kolonizasyonu		p değeri
	Var(n=13) Ortanca(27-75)	Yok(n=36) Ortanca(25-75)	
R5 (kPa/(L/s))	0,704 (0,540 - 0,924)	1,007 (0,815 - 1,113)	0,02*
R10 (kPa/(L/s))	0,611 (0,458 - 0,783)	0,808 (0,634 - 0,925)	0,04*
R15 (kPa/(L/s))	0,569 (0,411 - 0,719)	0,700 (0,584 - 0,841)	0,05
R20 (kPa/(L/s))	0,542 (0,410 - 0,679)	0,633 (0,532 - 0,805)	0,09
x5 (kPa/(L/s))	-0,271 (-0,383 - -0,170)	-0,241 (-0,376 - -0,192)	0,83
x10 (kPa/(L/s))	-0,120 (-0,204 - -0,078)	-0,191 (-0,241 - -0,135)	0,08
x15 (kPa/(L/s))	-0,083 (-0,135 - -0,032)	-0,129 (-0,180 - -0,080)	0,08
x20 (kPa/(L/s))	0,000 (-0,048 - 0,044)	-0,017 (-0,087 - 0,011)	0,43
Resfrek (1/s)	20,02 (17,18 - 22,65)	21,54 (19,92 - 24,30)	0,11
Z5 (kPa/(L/s))	0,754 (0,594 - 1,001)	1,048 (0,850 - 1,159)	0,03*
AX (kPa/L)	1,45 (0,95 - 2,79)	2,59 (1,68 - 3,27)	0,12

** : p<0.01; * : p<0.05

SK skoru ile belirlenen hastalık şiddeti ile akciğer fonksiyon testi korelasyonu orta ve şiddetli hastalık gruplarında hiç hasta olmadığından ve çok iyi, iyi, hafif hastalık grupları orantısız dağıldığından yapılamadı.

6.TARTIŞMA

KF'de morbidite ve mortalitenin büyük kısmından sorumlu olan akciğer tutulumunun çok erken dönemde başladığı bilinmektedir. Ancak akciğer fonksiyonlarının değerlendirildiği, tedavi etkinliğinin izlendiği, hastalık şiddeti ile ilgili bilgi veren solunum fonksiyon testleri daha çok 6 yaşından itibaren yapılabilmektedir. Çalışmamız, 3-18 yaş aralığındaki KF'li hastaların solunum fonksiyonlarını spirometrik ve osilometrik yöntemler ile değerlendirip, iki testin korelasyonuna bakılması ve küçük yaş grubunda İOS'nin akciğer fonksiyon bozukluğunu saptayabilirliğinin değerlendirilmesi amacı ile yapıldı. İOS'nin KF'de bozulmuş akciğer fonksiyonlarını değerlendirmede, akut alevlenmeleri saptamada kullanılabilir bir yöntem olduğu düşünüldü.

KF'de havayolu hastalığının tanısı ve takibinde SFT'leri çok önemli bir yere sahiptir. KF'lu hastalarda havayolu obstrüksiyonunu değerlendirmede konvansiyonel spirometrik testler temel yöntem olarak kabul edilmektedir. FEV1, hastalığın gidişatını ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için objektif bir ölçümdür; ayrıca akut alevlenme göstergesi ve prognostik faktör olarak kabul görmüştür (5).

Konvansiyonel spirometrinin doğru sonuç vermesi için, tekrarlanan zorlu ekpirasyon manevralarının yapılabilmesi, işlemin anlaşılması ve yeterli süre ile kooperasyon gerekmektedir. 3-5 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada; 6 yaş altında henüz uygulanabilir bir test olarak kabul edilemeyeceği; ancak çok iyi denetim ile seçilmiş hastalarda bile %55 oranında testin doğru olarak yapılabildiği gösterilmiştir (6). Başka bir çalışmada da 4 yaş grubu klinik astım öyküsü olan ve astım olmayan hastaların bronkodilatör yanıtlarına İOS ve spirometri yöntemleri ile bakılmıştır. Astım grubundaki hastaların bronkodilatör yanıtı rezistans ölçümü ile tespit edilirken spirometri ile tespit edilemeyeceği vurgulanmıştır (121).

Bu nedenle, çocuklarda KF ve diğer solunum yolu hastalıklarında akciğer fonksiyonlarını doğru ölçebilmek için yeni noninvaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Konvansiyonel spirometri dışında pletismografi, respiratuvar induktans pletismografi, zorlu osilasyon teknikleri gibi teknikler ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur, ancak küçük çocuklarda uygulama sorunu nedeni ile çoğu kullanılamamaktadır.

Bu aşamada; minimal kooperasyon gerektiren, normal tidal solunum süresince solunum fonksiyonunu ölçebilen zorlu osilasyon tekniklerinin küçük çocuklarda kullanımı gündeme gelmiştir. İOS'nin KF'li çocukların havayollarındaki anormallikleri saptayabilirliğine yönelik, farklı SFT'leri ile karşılaştırılarak yapılan az sayıda çalışma vardır.

Nielsen ve ark.'nın 2-7 yaş aralığında KF'li çocuklarda yaptığı prospektif kesitsel ve 4 yıl süren bir çalışmada 30 KF'li hasta ile 120 sağlıklı çocuk karşılaştırılmıştır. Tüm hastalara pletismografi (sRaw), İOS (R5, X5), interrupter teknik (Rint) ve >6 yaş olanlara spirometri uygulanmıştır. Bu çalışmaya göre İOS parametreleri (R5 ve X5), FEV1 ve sRaw'nun gösterdiği akciğer fonksiyon bozukluğunu tespit etmede yetersiz bulunmuştur. İOS ve Rint değerleri ile diğer testler arasında ilişki saptanmamış olup bu iki testin akciğer hastalığını tespit etmede en az kullanışlı testler olduğu belirtilmiştir (8). Bu çalışmadan farklı olarak daha sonraki yıllarda Thamrin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada FOT ile yapılan ölçümde KF'li hastaların akciğer fonksiyon bozukluğunu saptayabildiği gösterilmiştir. Çalışmada 4-7 yaş arası KF (n=39), konjenital kronik akciğer hastalığı (n=49), astım (n=56), vizing (n=66) olan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunun FOT ile ölçülen bazal değerleri karşılaştırıldığında KF'li hastaların kontrollere göre rezistans (R6-8-10Hz) değerlerinin yüksek ve X6Hz değerinin ise düşük olduğu saptanmıştır (122).

Benzer şekilde 2007 yılında Gangell ve ark.'nın KF'li hastalarla yaptığı bir çalışmada FOT ile yapılan ölçümlerde hastaların rezistans (6-8-10Hz) değerleri kontrollere göre yüksek, reaktans (6-8Hz) değerleri ise kontrollerden düşük saptanmıştır. Xrs10 değerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (123). Bu sonuçlar da FOT'nin KF'deki erken havayolu değişikliklerini saptabileceğini desteklenmektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının İOS ile ölçülen değerlerini karşılaştırdığımızda tüm parametrelerde anlamlı değişiklikler saptandı. Hastaların rezistans değerleri (R5:-10-15-20Hz) kontrol grubuna göre yüksek, reaktans değerleri (X5-10-15-20Hz) ise düşük saptandı. Bu sonuçlar, İOS'nin KF'li hastaların bozulmuş akciğer fonksiyonlarını gösterebilen bir yöntem olduğunu düşündürdü.

Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak bakılan impedans, rezonans frekansı ve reaktans alanı değerleri de KF'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hastaların farklı zamanlardaki başvurularında yapılan 3 farklı İOS ölçümü ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında birbirine benzer şekilde tüm parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptandı.

Distal obstrüksiyon yapan hastalıklarda rezistansta frekans-bağımlı bir artış görülmektedir. Çünkü R5 gibi düşük frekanslarda basınç dalgaları akciğer periferine doğru yayılım gösterirken R20 gibi yüksek frekanslarda daha proksimaldeki rezistans ölçülür. Reaktans ise distal obstrüksiyonlarda azalır; çünkü daralmış hava yolları nedeni ile proksimal hava yolları distal hava yolları gibi algılandığından sinyaller geri dönmektedir (99). Çalışmamızda KF'li hastaların kontrollere göre R5 değerlerinin artışı R20 değerlerindeki artışa göre daha fazladır ve R5'den R20'ye doğru fark giderek azalmıştır. Reaktans değerlerindeki bu frekans bağımlı artış distal obstrüksiyonu desteklemektedir.

KF'de akut alevlenme patofizyolojisi iyi tanımlanmamış olup hava yollarında bulunan kronik bakteriyel enfeksiyon ve konakçı immün yanıtı arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu dengesizlik, küçük ve orta çaplı bronşiyollerin tıkanıklığı ve akciğer dokusu kompliyansında azalma ile sonuçlanan hava yolu inflamasyonu artışı ile mukopürülan salgıların üretimini artmasına neden olur (42). Brennan ve arkadaşları küçük yaşta KF'li çocuklarda pulmoner inflamasyon ve doku mekaniği arasındaki ilişkinin özellikle düşük frekanslı FOT ile ölçüldüğünü göstermiştir. Bu çalışma KF akciğer hastalığına bağlı değişen akciğer doku mekaniğinin FOT ile saptanabileceğini desteklemektedir (125).

Literatürde KF'li hastalarda akut alevlenmeyi değerlendirmeye yönelik İOS ile yapılan bir çalışma vardır. Ren ve ark.'ları 14 KF'li hastanın akut alevlenme ile başvurularında ve tedavi sonrası, İOS ve spirometri ile akciğer fonksiyonlarını değerlendirilmiş ve karşılaştırmıştır. Tedavi sonrası FEV1, FVC ve FEF25-75 değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bununla birlikte İOS ölçümlerindeki en belirgin değişiklik X5, X10 değerlerinde anlamlı artış ve AX değerinde anlamlı azalma olarak gösterilmiştir. Ayrıca, R5 ve Fres değerlerinde tedavi sonrası düşüş

saptanmıştır. $X \geq 15\text{Hz}$, $R \geq 10\text{Hz}$ değerlerinde herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir (126).

Çalışmamız devam ederken alevlenme ile başvuran hastaların akciğer fonksiyonlarını değerlendirdik ve stabil dönemleri ile karşılaştırdık. Alevlenme döneminde ölçülen R5, R10, R15, R20 değerlerinin stabil döneme göre arttığı ve tedavi sonrası tekrar düştüğünü saptadık. Rezistans değerlerinin akut alevlenme dönemlerinde artması enfeksiyona bağlı artmış inflamasyon ve mukus sekresyonuna bağlı havayollarındaki darlığın arttığını ve tedavi sonrası tekrar düşmesi ise havayollarındaki darlığın gerilediğini destelemektedir. Aynı şekilde Z5, Fres, AX değerlerinin de alevlenme döneminde arttığı, tedavi sonrası ise düştüğü görüldü.

Akciğer dokusu elastikiyeti enfeksiyonda obstrüksiyonun artması ve periferin havalanmasının bozulması sonucu azalır ve iyileşme sonrası normale döner. Daha çok akciğer dokusu elastikiyeti ile ilgili olan reaktansın enfeksiyon döneminde düşmesi ve iyileşme ile tekrar artması beklenir. Biz de bunu destekler şekilde X10, X15, X20 değerlerinin alevlenme döneminde düştüğü ve iyileşme ile tekrar arttığını tespit ettik.

Çalışmamızda farklı olarak R10, R15, R20 ile X15, X20 ve Z5 değerlerinde alevlenme dönemi ve stabil dönem ölçümleri arasında anlamlı fark saptandı. Ancak, Ren ve ark.'nın çalışmasındaki tedavi sonrası en büyük değişikliği gösteren ve FEV1 ile korele olan X5 değerinde bizim çalışmamızda anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Alevlenme ile başvuran hastalardan spirometri yapabilenlerin sayısı az olduğu için İOS sonuçlarının FEV1 ile korelasyonuna bakılamadı. Çalışmamızda İOS'nin KF'li hastaların akut alevlenme sırasında kötüleşmiş akciğer fonksiyonlarını ve tedavi sonrası da iyileşmeyi tespit edebildiği gösterildi.

KF'li hastalar ile yapılan çalışmalarda spirometri değerleri ile İOS değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, astımlı hastalarla yapılan bazı çalışmalarda anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

Bisgaard ve arkadaşlarının yaptığı 4-6 yaş grubunda 21 astımlı hastayı içeren çalışmada spirometri (FEV1), pletismografi (sRaw), İOS (R5 ve X5), interrupter teknik (Rint) karşılaştırılmış, R5, X5, Rint ve sRaw metakolin öncesi subklinik obstrüksiyonu tespit ederken FEV1'de değişiklik olmamıştır. Ayrıca metakolin

sonrası bronş obstrüksiyonunu saptama hassasiyeti sırasıyla X5>sRaw>FEV1>R5>Rint olarak saptanmıştır (118). Başka bir çalışmada ise tedavi ile kontrol altında olan astımlı hastaların bronkodilatör yanıtlarına spirometri ve İOS ile bakılarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada R10'da ve ikinci sırada AX'de olmak üzere R5 ve X5'te de anlamlı değişim gösterilmiştir. Bu değerler FEV1 ile karşılaştırıldığında ve ROC analizi yapıldığında R10 astımlı hastaları saptamada sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olan parametre olarak saptanmıştır. Bu çalışmada İOS'nin astımlı hastaları ayırt etmede spirometriden daha üstün bir test olduğu belirtilmektedir (99).

KF hastalarının izleminde rutin olarak kullanılan spirometri ile ölçülen FEV1 akciğer hastalığı derecesini güvenilir bir şekilde göstermektedir (115). Osilometrik tekniklerin ise akciğer hastalığı varlığını tespit ettiği ancak hastalığın derecesini belirlemede henüz yeterli olmadığı vurgulanmaktadır.

Daha önce erken çocukluk, çocukluk ve yetişkinlik dönemlerinde yapılan çalışmalarda osilometrik parametreler ile FEV1 arasındaki uyumsuzluk oldukça iyi tanımlanmıştır (118,119,127).

Lebecque ve ark.'ları astımlı ve KF'li çocukların solunum fonksiyonlarını FEV1 ve Rrs ile değerlendirdiklerinde düşük FEV1 olan 45 astımlı hastanın 21'inde R10 yüksek saptanırken 45 KF'li hastanın sadece 3 tanesinde R10 yüksek saptanmıştır. FOT KF'li ocuklardaki bozulmuş akciğer fonksiyonlarını göstermede yetersiz bulunmuştur (119).

Nielsen ve ark.'nın yaptığı 39 KF'li hasta ile 4 yıl süren bir çalışmada >6 yaş çocuklarda spirometri ile sRaw'ın korele olduğu gösterilmiş ve izlemde FEV1'de progresyon gösterilmiştir. Bu iki testin küçük yaşlardan itibaren akciğer fonksiyonlarını göstermede birbirini tamamlayıcı özellikte olduğu belirtilmektedir. İOS değerleri ile diğer testler arasında korelasyon saptanmamıştır (8).

Spirometri ve İOS parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmayan diğer bir çalışma ise 30 KF'li hasta(4-19 yaş) ile Moreau ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. 30 hasta kesitsel olarak spirometri ve İOS ile değerlendirilirken, 15 hastaya farklı zaman aralıkları ile toplam 5 kez İOS ve spirometri yapılmıştır. Kesitsel olarak değerlendirilen hastaların hiçbir İOS değeri FEV1, FVC veya FEF25-75'den herhangi birisi ile korelasyon göstermemiştir. Aynı şekilde izlenen hastalarda FEV1

değerleri düşerken (%74,3'den %60,1'e) Fres'de çok az düşüş olması dışında izlemde hiçbir İOS değerinde değişiklik olmamıştır. KF'li hastalarda FEV1 bozulmuş akciğer fonksiyonlarını ve giderek kötüleşmeyi saptarken İOS'nin yetersiz olduğu vurgulanmıştır (128).

KF'de 'altın standart' test olan FEV1 ile İOS değerleri arasındaki korelasyona baktığımızda daha çok küçük hava yollarını gösteren R5, R10, X5, X10 ve X15 değerlerinde anlamlı değişiklik gösterildi. Ayrıca önceki çalışmalardan farklı olarak FEV1 ile Z5, Fres ve AX değerleri arasında anlamlı negatif ilişki saptandı. KF'de değişebilecek bir spirometri parametresi olan FEV1/FVC ile R5, X15, Fres, Z5 ve AX değerleri arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Küçük hava yollarındaki patolojileri yansıtan bir parametre olan FEF25-75 ile İOS parametrelerinden R5, R10, X (5-10-15-20Hz), Fres, Z5 ve AX değerlerinin tümünde anlamlı korelasyon saptandı.

Çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı özellikleri olduğu için İOS ve spirometri parametreleri arasında korelasyon saptandığı düşünüldü. Lebecque ve ark.'larının yaptığı çalışmada hasta sayısı 45 olup bizim çalışmamıza yakın olmasına rağmen FOT ile sadece 10Hz'de ölçüm yapılmış ve sadece FEV1 ile korelasyona bakılmış olup anlamsız sonuçlar elde edilmiştir. Biz çalışmamızda daha fazla İOS parametresi (5-20Hz'de R ve X, Z5, Fres, AX) ile tüm spirometri parametrelerinin korelasyonunu değerlendirdik ve anlamlı korelasyon saptadık. Çalışmamızda, Nielsen ve ark.'nın çalışmasına göre hasta sayısının fazla ve yaş ortamasının() daha yüksek olması İOS ve spirometri değerleri arasında anlamlı korelasyon saptamamızı açıklayabilir. Moreau ve ark.'larının çalışmasında da hasta sayısı az ve sadece R5, X5, Z5 ve Fres parametrelerine bakılmış olması İOS ile spirometri arasında korelasyon saptanmamış olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda R5, R10, X5, X10, X15, Z5, Fres ve AX değerleri altın standart olan FEV1 ile korelasyon gösterdiğinden obstrüksiyonu saptamada hassas olduğu söylenebilir. Daha önce astımlı hastalarla yapılan bir çalışmada özellikle R ve X'da 5-10-15Hz'de FEV1 ve PEF ile güçlü korelasyon saptanmış olup havaakımı obstrüksiyonunu göstermede R5'in en duyalı olduğu gösterilmiştir (129). Önceki çalışmalarda olmayan Fres, Z5 ve AX değerleri ile FEV1'e ek olarak FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 değerleri arasında (Z5 ile FVC arasındaki korelasyon hariç)

anlamli korelasyon saptandi. Bu da IOS ile olcülen bu parametrelerin de obstrüksiyonu saptamada kullanilabileceğini göstermektedir.

Pseudomonas kolonizasyonunun akciğer fonksiyonları üzerine etkisini belirlemek için daha önce yapılan bir çalışmada kolonizasyon olan ve olmayan hastaların akciğer fonksiyonları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (104). Bizim çalışmamızda R5, R10 ve Z5 değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmış olsa da kolonize olan hastaların havayollarında inflamasyon artışına başlı R ve Z5 değerlerinin artmış olması beklenirken burada azalmış olarak saptadık. Ancak, *Pseudomonas* kolonizasyonu olan hasta sayısı 13 olduğundan bu sonuçların doğru olarak yorumlanabilmesi için daha fazla hasta içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

IOS ile bakılan R(5-20Hz), X(5-20Hz), Z5, Fres ve AX değerlerinin KF'li hastaların akciğer fonksiyonlarındaki değişikliği değerlendirebildiği saptandı. Ayrıca, bu parametrelerin tümünün akut alevlenme sırasındaki kötüleşmiş solunum fonksiyonlarını da saptayabildiği gösterildi. İzlemede rutin olarak kullanılan ve altın standart olan FEV1 ile R5, R10, X5, X10, X15, Z5, Fres ve AX değerleri arasındaki anlamlı korelasyon IOS yönteminin KF akciğer hastalığı izleminde kullanilabileceğini desteklemektedir. Özellikle FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerlerinin tümü ile anlamlı korelasyon gösteren X15, Fres ve AX değerlerinin bozulmuş akciğer fonksiyonlarını saptamada duyarlı olabileceği söylenebilir. Ancak, IOS'nin KF'in şiddetinin belirlenmesi ve hastalığın takibindeki yerinin değerlendirilmesi için daha uzun süreli ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarla spirometri ve IOS değerlerinin korelasyonu gösterilmeli ve sınır değerler hesaplanmalıdır.

7.SONUÇLAR

7.1.Çalışmaya 3-18 yaş aralığında, çalışma kriterlerine uyan 49 KF'li hasta ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet olarak benzer, herhangi bir solunumsal sorunu olmayan 45 sağlıklı çocuk alındı.

7.2.Çalışmamızda 49 hasta ve 45 kontrol grubu olmak üzere toplam 112 çocuğun İOS ile 5-10-15-20Hz frekanslarında solunum fonksiyonları değerlendirildi; rezistans, reaktans, rezonans frekansı, impedans ve reaktans alanı ölçüldü. 17'si hasta ve 19'u kontrol olmak üzere 36 çocuğun ise spirometri ile FEV1, FVC, FEV1/FVC, MEF25-75 değerleri ölçüldü.

7.3..Hastaların impuls osilometri ile bakılan tüm frekanslardaki R değerleri (R5-10-15-20Hz), Z5, Fres ve AX değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek, reaktans değerleri (X5-10-15-20Hz) ise kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

7.4.Hastaların 1, 2 ve 3. ölçümlerinde bakılan tüm frekanslardaki (5-20Hz) R ortanca değerleri ve X ortanca değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

7.5.Hastaların alevlenme sırasındaki R değerleri bakılan tüm frekanslarda (5-20Hz) stabil dönemdeki 1,2 ve 3. ölçüm R değerlerine göre daha yüksek; X değerleri ise daha düşük bulundu. Alevlenme ile 2. ölçüm ve 3. ölçüm arasında tüm frekanslardaki R değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken 1. ölçümde sadece R5 ve R10'da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Alevlenme ile 2. ve 3. ölçüm X değerleri karşılaştırıldığında ise X5 hariç bakılan tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken birinci ölçüm ve alevlenme arasında hiçbir frekansta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

7.6.Hastaların 1,2 ve 3. ölçümlerdeki Z5 değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca alevlenme ile stabil dönemde bakılan 1,2 ve 3. ölçüm Z5 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Alevlenme sırasındaki Z5 değerleri stabil dönemde yapılan ölçümlere göre yüksekti.

7.7.Hastaların 1,2 ve 3. ölçüm Fres ve AX değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hastaların üç ölçümü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Alevlenmede ölçülen Fres ve AX değerleri hastaların

1,2 ve 3. ölçüm değerlerine göre yüksek bulundu. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında 2. ve 3. ölçüm ile alevlenme arasında anlamlı fark saptandı.

7.8.Hasta ve kontrol grubunun spirometri değerleri karşılaştırıldığında FEV1, FVC, FEF25-75 değerleri hastalarda daha düşük, FEV1/FVC değeri ise hasta ve kontrol grubundaki eşit bulundu ($p>0,05$). İki grup arasındaki FEV1, FVC, FEF25-75 değerleri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

7.9.Spirometri değerleri ile impulse osilometri birinci ölçüm değerlerinin ilişkisine bakıldığında FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 değerleri azalırken R, Fres, Z5 ve AX değerlerinin yükseldiği; X değerlerinin ise spirometri değerleri ile doğru orantılı olarak düştüğü saptandı.

7.10.Daha çok küçük hava yollarını değerlendiren R5, R10, X5, X10, X15, Fres, Z5 ve AX değerleriyle FEV1 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. FVC ile X10, X15, Fres ve AX arasındaki ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı ve FEV1/FVC ile R5, X15, Fres, Z5 ve AX ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. FEF25-75'in İOS değerleri ile ilişkisinde R15 ve R20 haricindeki tüm değerlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

7.11.FEV1 değerine göre hastalık şiddeti belirlenen hastaların hastalık şiddeti ile İOS değerleri arasındaki ilişkide anlamlı fark saptanmadı.

8.ÖZET

Giriş ve Amaç

KF'de hastaların kliniğinin ağırlığını, yaşam kalitesini ve süresini belirlemesi nedeni ile tutulan sistemlerden en önemlisi solunum sistemidir. SFT'leri hastalığın ağırlığını belirlemede ve prognozu öngörmeye oldukça değerlidir. FEV1 değeri, prognoz ve mortalite ile doğrudan ilgili bir parametredir ancak spirometrik yöntemlerin uygulama zorluğu nedeni ile küçük yaş grubu ve şiddetli akciğer hastalığı olanlarda doğru sonuç vermemektedir. Bu nedenle, invazif olmayan ve kolay uygulanabilen yeni yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

İOS yöntemi noninvazif, kolay uygulanabilen, akciğerlerin periferik ve santral hava yollarına ait sorunlarını duyarlı bir şekilde saptayabilen yeni bir yöntemdir.

Çalışmamız, 3-18 yaş aralığındaki KF'li hastaların solunum fonksiyonlarının spirometrik ve osilometrik yöntemler ile değerlendirip, iki testin korelasyonuna bakılması ve küçük yaş grubunda ise İOS'nin akciğer fonksiyon bozukluğunu saptayabilirliğinin değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

Bu çalışma bilgilerimize göre ülkemizde İOS yöntemi ile KF'li hastaların solunum fonksiyonlarının değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntem

Kocaeli Üniversitesi ve Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD'leri tarafından KF tanısı ile izlenmekte olan, 3-18 yaş aralığındaki 49 hasta çalışma grubu, benzer yaş grubunda solunum açısından hiçbir sorunu olmayan sağlıklı 45 çocuk ise kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların tümüne SK skoru uygulandı ve P.Aureginosa, S.Aureus kolonizasyonu ve APBA varlığı, rutin kullanmakta olduğu solunum sistemine yönelik tedavileri (oral/inhale/nebül) kayıt edildi. Her kontrolde hastaların semptom skorlaması yapıldı, oksijen saturasyonuna bakıldı ve fizik muayenesi yapıldıktan sonra solunum fonksiyon testleri uygulandı. Akut alevlenme yaşayan hastaların bu dönemde solunum fonksiyon testleri ayrıca yapıldı.

Hastaların tümüne İOS, uyum sağlayabilen 17'sine spirometri testi farklı zamanlarda toplam 3 kez ve alevlenme dönemlerinde uygulandı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 16 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Hasta grubunda 49, kontrol grubunda 45 olmak üzere toplam 94 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların İOS ile bakılan tüm frekanslardaki R değerleri (R5-10-15-20Hz), Z5, Fres ve AX değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek, X değerleri (5-10-15-20Hz) ise kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Hastaların alevlenme sırasında ölçülen R5, R10, R15, R20, Z5, Fres ve AX değerleri stabil dönemdeki 1,2 ve 3. ölçüm değerlerine göre daha yüksek, X5, X10, X15, X20 değerleri ise daha düşük saptandı. Tüm parametrelerde, alevlenme ile 2. ve 3. ölçüm değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

İOS ile spirometri ölçümlerinin korelasyonunda KF için altın standart olan FEV1 ile R5, R10, X5, X10, X15, Fres, Z5 ve AX değerleri, FVC ile X10, X15, Fres ve AX değerleri, FEV1/FVC ile R5, X15, Fres, Z5 ve AX değerleri korele bulundu. FEF25-75 ise R15 ve R20 haricindeki tüm değerler ile korele bulundu.

Sonuç

Çalışmamızda İOS ile ölçülen R(5-20Hz), X(5-20Hz), Z5, Fres ve AX parametrelerinin KF'li hastaların değişmiş akciğer fonksiyonlarını saptayabildiği gösterildi. Bu değerlerin akut alevlenmede akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşmeyi ve tedavi sonrası iyileşmeyi tespit edebildiği gösterildi. İOS ile ölçülen özellikle X15, Fres ve AX değerlerinin KF'de etkilenmiş olan FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF%25-75 değerlerinin tümü ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak bu parametrelerin KF'li hastaların hava yollarını değerlendirmede duyarlı olabileceği düşünüldü. Ancak İOS yönteminin hastaların izleminde kullanılabilmesi için daha fazla hasta içeren daha uzun süren çalışmalarla eşik değerlerin saptanması gerekmektedir.

9.İNGİLİZCE ÖZET

ABSTRACT

Introduction and Aim

Respiratory system is one of the most important systems involved in cystic fibrosis (CF), since it identifies patients' clinical severity, quality and length of life. Pulmonary function test (PFT)'s are highly valuable in order to determine the severity of the disease and to predict the prognosis. FEV1 is a parameter directly connected to prognosis and mortality but because of the difficulty of the spirometric procedure it doesn't give accurate results for younger ages and patients with severe lung diseases. Therefore, there is a need for non invasive, simply conducted new methods.

Impulse oscillometry (IOS) is a new, non invasive, easily performed method that responsively detects peripheric and central airway problems.

The aim of the study was to evaluate the pulmonary functions with spirometric and oscillometric methods in the CF patients between the ages of 13-18 years old, to analyze the correlation of both tests and to evaluate the ability of IOS to detect pulmonary function abnormality at younger ages.

As far as we know, this is the first study in our country that evaluates pulmonary functions of CF patients with IOS method.

Materials and Methods

Forty-nine children between the ages of 3-18 years old, followed with the diagnosis of CF at pediatric pulmonology clinics of Kocaeli University and Marmara University were enrolled in the study together with 45 healthy children without any respiratory problems at the same age group as the control group.

SK scoring was performed to all patients and *P. aereginosa*, *S. aureus* colonization, presence of APBA and all other regular treatments they use for the respiratory system (oral/inhaler/nebulizer) were recorded from the patients' files. At each control, symptom scoring of the patients was performed, their oxygen saturation was recorded and PFT's were performed after physical examination. PFT's were also performed when the patients had acute exacerbation.

IOS was performed by all patients and spirometry was performed by 17 patients who could perform it, three times at different time periods and at the time of acute exacerbation. The collected data were statistically analyzed with the SPSS16 program.

Results

Ninety-four children were enrolled in the study. Forty-nine of them were in the study group while 45 were in the control group.

When the results of IOS were evaluated, resistance results (R5-10-15-20 Hz) at all frequencies, Z5, Fres and AX results were higher while reactance results (5-10-15-20Hz) at all frequencies were lower than those of the control group.

Patients evaluated during exacerbation had higher R5, R10, R15, R20, Z5, Fres and AX values but lower X5, X10, X15, X20 values compared to those that are measured at 1st, 2nd and 3rd measurements during stable period. There was a statistically significant difference between measurements at exacerbation and 2nd and 3rd measurements at all parameters.

When the correlation between IOS and spirometry results were evaluated, FEV1 which is the gold standard for CF, correlated with R5, R10, X5, X10, X15, Fres, Z5 and AX results, FVC correlated with X10, X15, Fres, and AX results and FEV1/FVC correlated with R5, X15, Fres, Z5, and AX results. FEF25-75 correlated with all parameters except R15 and R20 results.

Conclusions

In our study, it was shown that R (5-20 Hz), X (5-20 Hz), Z5, Fres and AX parameters that are tested with IOS were able to detect the lung function abnormalities of CF patients. It was shown that these measurements were able to detect the deterioration during acute exacerbation and the recovery after the treatment. It was shown that the parameters which are measured with IOS specially X15, Fres, and AX have a significant correlation with FEV1, FVC, FEV1/FVC and FEF%25-75 that can be affected in CF. It was concedered that, different from the previous studies, these parameters might be more sensitive to evaluate the airways of CF patients. However, in order to be able to use IOS for the follow-up of CF patients, threshold values need to be determined with studies that goes on for longer periods and has more patients.

10. EKLER

Ek 1. Hastaların ilk başvuru bilgi formu

Adı-Soyadı:

Dosya No:

Tel. No:

Yaş:

Boy:.....Kilo:.....

Tanı yaşı:

Genetik:

Ter Testi:

Kullandığı ilaçlar:

Aktif şikayet:

FM:

Pseudomonas kolanizasyonu:

Nazofarinks aspirat kültür:

Ek 2. Hastaların semptom sorgulama ve fizik muayene formu

Adı-Soyadı:

Tarih:

Dosya No:

Hasta No:

Şikayet skorlama:

	0	1	2	3
Genel Durum				
Aktivite				
Okul Devamı				
SOLUNUM SİSTEMİ				
Nefes Darlığı				
Öksürük				
Wheezing				
Balgam miktarı				
Balgam rengi				
Rinit				
Epistaksis				
Hemoptizi				

	0	1	2	3
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM				
İştah				
Karın ağrısı				
Distansiyon				
Gaita/gün				
Gaita Şekli				
Gaita kousu				
Hematemez				
Melena				
Rektal				

Tedavi:

FM: Boy=.....() VA=.....()

Solunum Sayısı=

sPO2=

KTA=

KBB:

SS:

GİS:

Diğer:

Pseudomonas kolonizasyonu:

Nazofarinks aspirat kültür:

İOS sonuç:

Ek 3. Shwachman-Kulczycki (S-K) Skoru

86-100	→mükemmel
71-85	→iyi
56-70	→hafif
41-55	→orta
<40	→ağır

PUAN	GENEL AKTİVİTE	FİZİK MUAYENE	BESLENME	X-RAY BULGULARI
25	Normal aktivite. Ör: top oynayabilir, okula düzenli olarak gidebilir	Öksürük yok, akciğerler temiz, normal kalp ve solunum hızı (KH,SH), iyi postür	Kilo ve boy 25 persentilin üzerinde, normal dışkı, iyi kas kütlesi ve tonusu.	Normal, temiz akciğer sahaları.
20	Dayanıklılık azalmış, günün sonunda yorulma, okula devam iyi.	Nadir öksürük, normal KH, minimal artmış SH, temiz akciğerler, çomak parmak yok	Kilo, boy 15-25 persentil arasında, dışkı hafif anormal, yeterli kas kütlesi ve tonusu	Bronkovasküler yapılarda minimal belirginleşme, erken havalanma fazlalığı
15	Dinlenme ihtiyacı olur, fiziksel aktivite sonrası kolaylıkla yorulur, okula devam orta.	Ara sıra öksürük/hırıltılı solunum, artmış SH, erken evrede çomak parmak	Boy, kilo 3-15 persentil arasında, dışkı miktarı genellikle fazla ve anormal yapıda, minimal abdominal distansiyon, azalmış kas kütlesi ve tonusu	Hafif havalanma fazlalığı, yama tarzında atelektaziler, artmış bronkovasküler yapılar.
10	Evde eğitim ihtiyacı, kısa bir yürüyüş sonrası bile dispne, sık dinlenme ihtiyacı	Sık sık öksürük, genellikle produktif, çomak parmak, göğüs kafesi retraksiyonu, vizing ve raller, orta şiddette çomak parmak	Boy, kilo <3 persentil, çok miktarda pis, yağlı dışkı, hafif-orta abdominal distansiyon, kas kütlesinde azalma ve gevşeme.	Orta derecede havalanma fazlalığı, yaygın atelektazi ve enfeksiyon alanları, minimal bronşiektazi
5	Ortopneik, hareketi kısıtlı (sandalye veya yatağa bağımlı).	Takipne, taşikardi, şidetli öksürük atakları, yaygın raller, siyanoz, kalp yetmezliği bulguları ve parmaklarda ciddi çomaklaşma.	Belirgin malnütrisyon ve beraberinde belirgin abdominal distansiyon, rektal prolapsus, sık ve aşırı miktarda, kötü kokulu yağlı dışkı	Ciddi havalanma fazlalığı, lobar atelektazi, ve bronşiektazi, nodüller/kistler, pnömotoraks, kardiyak büyüme

Ek 4. 3-18 YAŞ KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUKLARIN SOLUNUM FONKSİYONLARININ İMPULS OSİLOMETRİ VE SPIROMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

ÇALIŞMANIN ADI: 3-18 yaş aralığındaki Kistik Fibrozis tanılı hastaların solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi

YÜRÜTÜCÜ: Dr. Ayfer Güneş

SAYIN VELİ;

Çocuğunuzun hastalığı olan kistik fibrozis hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda bu çocuklarda küçük yaşlardan itibaren hava yollarında değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Erken dönemde solunum fonksiyon testi yapılarak bu değişikliklerin saptanması imkanı sağlanmaktadır. Bu çalışmada; çocuğunuz gibi kistik fibrozis hastası olan çocukların solunum fonksiyonlarını impuls osilometri yöntemi ile değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışma için çocuğunuzun 3 ay aralar ile toplam 3 kez impuls osilometri (tüm çocuklar) ve spirometri (>6 yaştaki çocuklar için) ile solunum fonksiyon testleri yapılacak, akut alevlenme, enfeksiyon dönemlerinde ayrıca solunum fonksiyonları değerlendirilecektir. Çalışmanın sonucunda, çocuğunuzun solunum fonksiyonları ile ilgili bilgilendirileceksiniz. Bu çalışma kapsamında yapılacak olan işlemler için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Ancak; çocuğunuzun normal takibi için gerekli olan her zamanki muayene, tetkikler ve tedavi sizin sorumluluğunuzdadır. Çalışmaya katılmak isteğimize bağlıdır. Çalışmaya katılmak isterseniz lütfen bu formu imzalayınız.

Bu çalışma için impuls osilometri ve spirometri ile solunum fonksiyon testi yapılmasına izin veriyorum.

İSİM:

TARİH:

İMZA:

ŞAHİT:

10.KAYNAKLAR

- 1.Noone PG, Standard therapy ofcystic fibrosis lung disease. In: Yankaskas JR,Knowles MR. Cystic fibrosis in adults. New York :Lippincott-Raven 1999:145-73.
- 2.Ranganathan SC, Dezateux C, Bush A, Carr SB, Castle RA, Madge S,Price J, Stroobant J, Wade A, Wallis C, *et al.* Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis. *Lancet* 2001;358:1964–1965.
- 3.Davis SD.Endpoints for clinical trials in young children with cystic fibrosis.Proc Am Thorac Soc 2007;4:418–430.
- 4.Tepper RS. Infants with cystic fibrosis: pulmonary function at diagnosis.*Pediatr Pulmonol* 1988;5:15–18.
- 5.Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status,and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137: 374–80
- 6.Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 56–61.
- 7.Ludovic Moreau, Dominique Crenesse, Frederic Berthier, Marc Albertini. Relationship between impulse cillometry and spirometric indices in cystic fibrosis children. *Acta Paediatrica* 2009.
- 8.Nielsen KG, Pressler T, Klug B, Koch C, Bisgaard H. Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1209–16.
- 9.Ren CL, Brucker JL, Rovitelli AK, Bordeaux KA. Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 345–9
- 10.Le Drévo MA, Benz N, Kerbirou M, et al. Annexin A5 increases the cell surface expression and the chloride channel function of the DeltaF508-cystic fibrosis transmembrane regulator. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 605-14.

- 11.Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
- 12.Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 179-96.
- 13.Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681.
- 14.Mitchell I, Nakielna E, Tullis E, Adair C. Cystic Fibrosis: End-stage care in Canada. *Chest*. 2000; 118: 80-4.
- 15.Fraser RG, Peter Pare JA, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP. In: Bralow L. Diseases of the airways. *Diagnosis of Diseases of the Chest*. 3rd ed.Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990: 1208-1219.
- 16.Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998; 132:255.
- 17.Karakoç F, Karadağ B, Erdoğan T,Kut A, Dağlı E. Kistik fibrozisli hastaların klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları. *Türk Pediatri Arşivi* 2002 37: 19-24
- 18.Karakoç E, Karakoç F. Kistik fibrozis patogenezi. In: Dağlı E, Karakoç F, editörler. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2007.s.219-224.
- 19.Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73: 1251-4.
- 20.Knowles MR, Friedman KJ, Silverman LM.Genetics, Diagnosis and Clinical Phenotype In: Yankaskas JR, Knowles MR. eds. *Cystic fibrosis in adults*. New York: Lippincott-Raven 1999;27-42
- 21.Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 2006; 440: 477-83.
- 22.Leal T, Fajac I, Wallace HL, et al. Airway ion transport impacts on disease presentation and severity in cystic fibrosis. *Clin Biochem* 2008; 41: 764-72.
- 23.Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1:Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62: 360-7.
- 24.Southern KW. Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR related disease. *Respiration* 2007; 74: 241-51.

25. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 157-70.
26. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008; 32: 1068-81.
27. Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: A short review. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: 3-5.
28. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airway disease. *Cell* 1998; 95: 1005-1015.
29. Tirouvanziam R, de Bentzmann S, Hubeau C, et al. Inflammation and infection in naive human cystic fibrosis airway grafts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 121-27.
30. Machen TE. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; **291**: C218-30.
31. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**: 1075-82.
32. 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.
33. Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2006; 91: 786-8.
34. Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 783-95.
35. Petit-Bertron AF, Tabary O, Corvol H, et al. Circulating and airway neutrophils in cystic fibrosis display different TLR expression and responsiveness to interleukin-10. *Cytokine* 2008; 41: 54-60.
36. Cowburn AS, Condliffe AM, Farahi N, et al. Advances in neutrophil biology: clinical implications. *Chest* 2008; 134: 606-12.
37. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease

- suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 448-454.
38. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest* 2002; 109: 317-325.
39. Schwarzer C, Fischer H, Kim EJ, et al. Oxidative stress caused by pyocyanin impairs CFTR Cl(-) transport in human bronchial epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 2008; 45:1653-62.
40. Yalçın E. Kistik fibroziste klinik bulgular ve tanı. In: Dağlı E, Karakoç F; eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları İstanbul: Nobel Matbaacılık*, 2007; 225-30.
41. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352:1992.
42. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918.
43. 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
44. Davis PD. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 873-87.
45. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis. *N Eng J Med*. 2002; 347: 439-42.
46. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ* 2007; 15; 335:1255-9.
47. 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.
48. Merlo CA, Boyle MP. Modifier genes in cystic fibrosis lung disease. *J Lab Clin Med* 2003; 141: 237-41.
49. Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis. *Am J Med Gen* 2002; 111:88-95.

50. Sly PD, Gangell CL, Chen L, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013; 368:1963.
51. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1238.
52. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:547.
53. Wiatrak BJ, Myer CM, Cotton RT. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *Am J Dis Child*. 1993; 147:258-60.
54. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 10-4.
55. 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.
56. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61:627-35.
57. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:498.
58. 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.
59. Rosenstein BJ, et al. *J Pediatr* 1998;132:589-595
60. Denning CR, Huang NN, Cuasay LR, et al. Cooperative study comparing three methods of performing sweat tests to diagnose cystic fibrosis. *Pediatrics* 1980; 66:752.
61. Wallis C. Diagnosis of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007: 99-108.
62. 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.
63. Beauchamp M, Lands LC. Sweat testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 507-11.

- 64.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.
- 65.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.
- 66.Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 1995; 6:445.
- 67.Dodd ME, Prasad SA. Physiotherapy management of cystic fibrosis. *Chronic Respir Dis* 2005; 2: 139-49.
- 68.Williams MT. Chest physiotherapy and cystic fibrosis: why is the most effective form of treatment still unclear? *Chest* 1994;106:1872-1882.
- 69.Macfarlane PI, Heaf D. Changes in airflow obstruction and oxygen saturation in response to exercise and bronchodilators in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8: 4-11.
- 70.Doğru D. Kistik fibrozisli hastalarda solunum sistemi tedavisi. In: Dağlı E, Karakoç F, editörler. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2007.s.231-236.
- 71.Duncan FG. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. *Respir Care* 2007; 52: 1176-93.
- 72.Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 24-9.
- 73.Spencer H, Jaffe A. Newer therapies for cystic fibrosis. *Current Paediatrics* 2003;13:259-263.
- 74.Davis PB. Cystic fibrosis. *Pediatr in Rev* 2001;22:257-263.
- 75.Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 1997 Annual Data Report, Bethesda, Maryland, September 1998.
- 76.Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis, Third edition.Kent Cystic Fibrosis Trust, 2009.

77. Balfour-Lynn IM, Elborn S. Respiratory disease: infection. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic fibrosis. 3rd ed. London: Edward Arnold Pub, 2007; 137-57.
78. Mroueh S, Spock A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994;105:32-36.
79. Lee TWR. Eradication of early Pseudomonas infection in cystic fibrosis. *Chronic Respiratory Disease* 2009; 6: 99-107.
80. Tiddens HAWM, Devadason SG. Delivery of therapy to the cystic fibrosis lung. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic Fibrosis. 3rd ed. Hodder Arnold Ltd: Great Britain, 2007; 185-98
81. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in Pseudomonas aeruginosa pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1209-23.
82. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1740-6.
83. Quittner AL, Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with Cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 269-76.
84. 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.
85. Ratjen F, Comes G, Paul K, et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of Pseudomonas aeruginosa acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 13-6.
86. Lands LC, Dezateux C, Crighton A. Oral non-steroidal antiinflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; 2: CD001505.
87. Pardowski L, Egan TM. Lung transplantation for cystic fibrosis In: Yankaskas JR, Knowles MR. Eds. Cystic fibrosis in adults. New York: Lippincott-Raven 1999;195-219.
88. Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir J* 2003;22:845-852.

89. Johnson LG, Knowles MR. New therapeutic strategies for cystic fibrosis lung disease In: Yankaskas JR, Knowles MR. Eds. Cystic fibrosis in adults. New York: Lippincott-Raven 1999;233-258.
90. Steven M. Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 604-13.
91. Amaral MD, Kunzelmann K. Molecular targeting of CFTR as therapeutic approach to cystic fibrosis. *TRENDS in Pharmacol Science* 2007; 28: 334-42.
92. Sueblinvong V, Surat BT, Weiss DJ. Novel Therapies for the Treatment of Cystic Fibrosis: New Developments in Gene and Stem Cell Therapy. *Clin Chest Med* 2007; 28: 361-79.
93. Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Paed Respir Rev* 2006; 7: 166-9.
94. American Thoracic Society: Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1110-1136.
95. Hilman BC, Allen JL: Clinical applications of pulmonary function testing in children and adolescents. In: Hilman BC. Ed: *Pediatric Respiratory Disease*, Philadelphia, 1993, WB Saunders Comp, 98-107.
96. Ruppel GL: *Manual of Pulmonary Function Testing*, St. Louis, 1998, Mosby.
97. Barriero T, Perillo I. An approach to interpreting spirometry. *American Family Physician* 2004; 69: 1107-1114.
98. Evans SE, Scanlon PD. Current practice in pulmonary function testing. *Mayo Clin Proc.* 2003;78: 758-763.
99. Hirs D, Komarow, Ian A, Myles, Ashraf Uzzaman, Dean D, Metcalfe. Impulse oscillometry in the evaluation of disease of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:191-199.
100. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF, Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 1956;8:587-594.
101. Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. Chapter 5. In: Gosselink R, Stam H. *Lung Function Testing: European Respiratory Society Monograph*, Vol. 31. Sheffield, UK: European Respiratory Society, 2005.
102. Vogel J, Smidt U. *Impulse oscillometry*. pmi Verlagsgruppe, Frankfurt 1994.

103. Frei J, Jutla J, Kramer G, Hatzakis GE, Ducharme FM, Davis GM. Impulse oscillometry: reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age. *Chest* 2005;128:1266–1273.
104. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304–1345.
105. Nowowiejska B, Tomalak W, Radlin J, Siergiejko G, Latawiec W, and Kaczmarski M, Transient Reference Values for Impulse Oscillometry for Children Aged 3–18 Years. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43:1193–1197.
106. Dencker M, Malmberg LP, Valind S, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2–11 years. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26:247–250.
107. Transient Reference Values for Impulse Oscillometry for Children Aged 3–18 Years
108. Goldman MD. Clinical application of forced oscillation. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:341–350.
109. Pairon JC, Iwatsubo Y, Hubert C, Lorino H, Nouaigui H, Gharbi R, et al. Measurement of bronchial responsiveness by forced oscillation technique in occupational epidemiology. *Eur Respir J*. 1994; 7:484–489.
110. Ducharme FM, Davis GM. Measurement of respiratory resistance in the emergency department: feasibility in young children with acute asthma. *Chest*. 1997; 111:1519–1525.
111. Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2-4-year-old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:290-300.
112. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997;131:809–814.

113. Dakin CJ, Numa AH, Wang H, Morton JR, Vertzyas CC, Henry RL. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:904–910.
114. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL, Wohl ME. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:637–642.
115. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326:1187–1191.
116. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004;145:32–38.
117. Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004;144:154–161.
118. Bisgaard H, Klug B. Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir J* 1995; 8: 2067–75.
119. Lebecque P, Stanescu D. Respiratory resistance by the forced oscillation technique in asthmatic children and cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 891–5.
120. Hall GL, Hantos Z, Sly PD. Altered respiratory tissue mechanics in asymptomatic wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1387–91.
121. Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Dec;19(8):763-8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00734.x. Epub 2008 Mar 7.
122. Thamrin C, Gangell CL, Udomittipong K, Kusel MHM, Patterson H, Fukushima T, Andre' Schultz, Hall GL, Stick SM, Sly PD. Assessment of

- bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. *Thorax* 2007;62:814–819.
123. Gangell CL, Horak F Jr, Patterson HJ, Sly PD, Stick SM, Hall GL. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur Respir J.* 2007; 30:892– 897.
124. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996;335:179–188.
125. Brennan S, Hall GL, Horak F, Moeller A, Pitrez PM, Franzmann A, Turner S, de Klerk N, Franklin P, Winfield KR, Balding E, Stick SM, Sly PD. Correlation of forced oscillation technique in preschool children with cystic fibrosis with pulmonary inflammation. *Thorax* 2005;60:159–163.
126. Ren CL, Brucker JL, Rovitelli AK, Bordeaux KA. Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 345–9.
127. Hellinckx J, De Boeck K, Demedts M. No paradoxical bronchodilator response with forced oscillation technique in children with cystic fibrosis. *Chest* 1998; 113: 55–9.
128. Ludovic Moreau, Dominique Crenesse, Frederic Berthier, Marc Albertini. Relationship between impulse oscillometry and spirometric indices in cystic fibrosis children. *Acta Paediatrica* 2009.
129. Vink GR, Arets HG, van der Laag J, van der Ent CK. Impulse oscillometry: a measure for airway obstruction. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Mar;35(3):214-9.

