

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUK HASTALARDA KARACİĞER TUTULUMUNUN
MR ELASTOGRAFİ İLE NON-İNVAZİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aziz Anıl TAN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUK HASTALARDA KARACİĞER TUTULUMUNUN
MR ELASTOGRAFİ İLE NON-İNVAZİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aziz Anıl TAN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hatice Nursun ÖZCAN

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Tez konusunu seçerken ve tezin oluşmasındaki tüm aşamalar süresince desteğini, sabrını ve bilgisini esirgemeyen tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. H.Nursun Özcan'a,

Bu tezin fikir aşamasında büyük emekleri geçen Prof.Dr. Muşturay Karçaaltıncaba'ya,

Tezin her aşamasında yanımda olan desteklerini esirgemeyen ve düzenlenmesinde yardımcı olan Dr. Ümran Esen'e,

Başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa N. Özmen olmak üzere asistanlık dönemimde engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Çalışmam boyunca benden yardımlarını esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın öğretim üyelerinden Dr.Öğr.Üyesi Hayriye Gülşen'e ve Öğr. Gör. Emel İsiyel'e,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme, bu zorlu süreci benimle paylaşan ve manevi desteğini her an yanımda hissettiğim anneme ve babama,

Sonsuz teşekkürlerimle...

ÖZET

TAN A. “Kistik Fibrozisli Çocuk Hastalarda Karaciğer Tutulumunun MR Elastografi ile Non-invazif Değerlendirilmesi”, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, prospektif olarak, kistik fibrozis (KF) tanısı olan çocuk hastalarda, karaciğer tutulumunun manyetik rezonans (MR) elastografi ile değerlendirilmesi ve klinik-laboratuvar bulguları ile karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayı alındıktan sonra (G0 20/567), 01 Haziran 2020- 01 Mart 2022 tarihleri arasında KF tanılı 51 çocuk hasta ve bilinen bir hastalığı olmayan 24 gönüllü çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. MRG çekimleri 1.5 Tesla MRG cihazında (Magnetom Aera, Siemens, Erlangen, Almanya) gerçekleştirildi. MR elastografi görüntüleri Syngo.via yazılımı ile işlenerek kilopaskal (kPa) cinsinden sayısal değerler elde edildi. Yağ miktarını belirlemek için kimyasal şift farkına dayanan MR spektroskopi tekniği kullanıldı [STEAM (30×30×30 mm voxel hacmi, TR=3000 ms TE=12/24/36/48/72 ms)].

Karaciğer parankim sertliği değerlendirme aralıkları sırasıyla; <2,5 kPa: normal; 2,5-3 kPa: normal-kronik inflamasyon; 3-3,5 kPa: evre 1-2 fibrozis; 3,5-4 kPa: evre 2-3 fibrozis; 4-5 kPa: evre 4 fibrozis olarak yapıldı. MR spektroskopide >%5: hepatosteatoz olarak değerlendirildi.

Hastaların tanı anındaki semptomları, ter testi sonuçları, genetik mutasyon sonuçları, son hepatobiliyer ultrasonografi bulguları, laboratuvar parametrelerinden; trombosit değeri, AST, ALT, GGT, ALP, total protein, albümin, total/indirekt bilirubin değerleri incelendi. Bu değerler ile MR elastografinin ilişkisi istatistiksel olarak çalışıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklem T-testi ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney-U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p değeri <0,05 olanlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular: KF'li hastaların (32 E, 19 K) yaşı 4-17 yaş arasında olup ortalama yaş 12'dir. Kontrol grubunun (15 E, 9 K) yaşı 6.5-16 yaş arasında olup ortalama yaş 11'dir. Hasta grubunun karaciğer MR elastografi değerleri (medyan:2.4 kPa, 1.73-5.86 kPa, min-maks), kontrol grubu (medyan: 2.1 kPa, 1.7-2.9 kPa min-maks) değerlerinden yüksek bulundu (P=0.003). Hastaların GGT değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olup MR elastografi değerleri de istatistiksel olarak GGT ile pozitif korelasyon göstermektedir (P=0.003). KF'li hasta grubu (medyan: %4.4) ile kontrol grubu (medyan: %3.15) arasında yağlanma oranlarında anlamlı farklılık saptandı (P=0.032). KF'li hasta grubu içerisinde kronik karaciğer hastalığı olanlar ile olmayanların, MR elastografi değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi (P=0.007). Hasta grubu içerisinde (karaciğer fonksiyonunu gösteren) trombosit değeri <180.000 µl olanlar ile > 180.000 µl olanların MR elastografi değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu (P<0,001).

Sonuç: KF hastalarında karaciğer tutulumunun, karaciğer MR elastografi yöntemi ile erken dönemde non-invazif olarak değerlendirilmesi bu hastaların tanı ve takiplerinde ümit vaat edicidir.

Anahtar Kelimeler: Kistik Fibrozis, MR elastografi, Karaciğer fibrozisi

ABSTRACT

TAN A. "Evaluation of Liver Involvement in Pediatric Cystic Fibrosis Patients with non-invasive Technique: MR Elastography", Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Thesis In Radiology, Ankara, 2022

Purpose: The aim of this study is to prospectively evaluate liver involvement with magnetic resonance (MR) elastography and compare it with clinical-laboratory findings in pediatric cystic fibrosis (CF) patients.

Material and Method: After the approval of ethics committee (GO 20/567), 51 pediatric CF patients and 24 pediatric volunteers with no known disease were included in the study between 01 June 2020 and 01 March 2022.

MR images were performed on a 1.5 Tesla MRI device (Magnetom Aera, Siemens, Erlangen, Germany). Numerical values in kilopascals were obtained by processing MR elastography with Syngo. Via software.

MR spectroscopy technique based on chemical shift difference was used to determine the amount of fat fraction [STEAM (30×30×30 mm voxel volume, TR=3000 ms TE=12/24/36/48/72 ms)].

The liver parenchymal stiffness assessment intervals are determined as respectively; <2.5 kPa: normal; 2.5-3 kPa: normal-chronic inflammation; 3-3.5 kPa: stage 1-2 fibrosis; 3,5-4 kPa: stage 2-3 fibrosis; 4-5 kPa: stage 4 fibrosis. >5% fat fraction in MR spectroscopy evaluated as hepatosteatosi. The symptoms at the time of diagnosis, sweat test results, genetic mutation results, last hepatobiliary ultrasonography findings, laboratory parameters; thrombocyte value, AST, ALT, GGT, ALP, total protein, albumin, total/indirect bilirubin values were analyzed. Independent sample T-test was used for normally distributed variables and Mann Whitney-U test was used for non-normally distributed variables. Statistically, P value <0.05 was considered significant.

Findings: The age of CF patients (32 M, 19 F) is between 4-17 years, with a mean age of 12 years. The age of control group (15 M, 9 F) was between 6.5 and 16 years, with a mean age of 11. Liver MR elastography values of the patient group (median: 2.4 kPa, 1.73-5.86 kPa, min-max) were found to be higher than the control group (median: 2.1 kPa, 1.7-2.9 kPa min-max) values ($P=0.003$). The GGT values of the patients were higher than the control group, and the MR elastography values showed statistically positive correlation with GGT ($P=0.003$).

A significant difference in fat fraction was found between the CF patient group (median: 4.4%) and the control group (median: 3.15%) ($P=0.032$). A significant difference was found between the MR elastography values of patients with and without chronic liver disease in the CF patient group ($P=0.007$). A significant difference was found between the MR elastography values of those with thrombocyte values $<180.000 \mu\text{l}$ (indicating liver function) and those with $> 180.000 \mu\text{l}$ in the patient group ($P<0.001$).

Results: Non-invasive evaluation of liver involvement CF patients with MR elastography is promising in the early diagnosis and follow-up of these patients.

Keywords: Cystic Fibrosis, MR elastography, Liver fibrosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
RESİMLER	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2. 2. Tarihçe	3
2. 3. Genetik	4
2. 4. Patogenez	5
2. 4. 1. Akciğer Hastalığının Patogenezi	6
2. 4. 2. Karaciğer Hastalığının Patogenezi	7
2. 5. Klinik Bulgular	7
2. 5. 1. Prenatal Dönem	8
2. 5. 2. Yenidoğan Dönemi	8
2. 5. 2. 1. Solunum Sistemi	8
2. 5. 2. 2. Gastrointestinal Sistem	8

2. 5. 3. Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemi	9
2. 5. 3. 1. Solunum Sistemi	9
2. 5. 3. 2. Gastrointestinal Sistem	9
2. 5. 4. Adölesan ve Erişkin Dönemi	10
2. 6. Tanı	10
2. 6. 1. Ter Testi	11
2. 6. 2. Mutasyon Analizi	13
2. 6. 3. Nazal Potansiyel Farkı Ölçümü	13
2. 6. 4. Pankreas Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	14
2. 6. 5. Yenidoğan Taraması	14
2. 6. 6. Prenatal Tanı	14
2. 7. Komplikasyonlar	14
2. 7. 1. Solunum Sistemi Komplikasyonları	14
2. 7. 2. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları	15
2. 7. 3. Endokrinolojik Komplikasyonlar	18
2. 8. Tedavi	18
2. 8. 1. Akciğer Hastalığı Tedavisi	18
2. 8. 2. Karaciğer Hastalığı Tedavisi	19
2. 9. MR Elastografi Hakkında Genel Bilgiler	19
2. 10. MR Spektroskopi Hakkında Genel Bilgiler	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3. 1. Çalışma Kapsamı	25
3. 2. KF'li Hastaların Gruplandırılması	25
3. 3. MRG Çekim Protokolü	28
3. 4. Çalışma Yöntemi	30
3. 5. MR Elastografinin Yorumlanması	30
3. 6. İstatistiksel Metot	31
4. BULGULAR	32
4.1. Çalışma Popülasyonu	32
4.2. Hasta ve Kontrol Grubu Verilerinin Karşılaştırılması	33
4.3. KF'li Hastalarda Tanı Anında Genel Veriler ve Semptomlar	37
4.4. KF'li Hastaların Alt Grupları Hakkında Genel Bilgiler	38
4.5. KF'li Hastaların Bilgilerinin Kendi İçerisinde Karşılaştırılması	38
4.5.1. MR Elastografinin Nicel Olarak Diğer Değişkenlerle Karşılaştırılması	38
4.5.2. MR Elastografinin Diğer Değişkenlerle Nitel Olarak Kıyaslanması	40
4.6. KF'li Hastalarda Karaciğer Yağ Fraksiyonu ve Diğer Değişkenlerin Nitel Karşılaştırılması	42
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	
EK 1: Etik Kurul Onay Belgesi	

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
Cl	Klor
GGT	Gama Glutamil Transferaz
Hz	Hertz
KF	Kistik Fibrozis
KFİKH	Kistik Fibrozis İlişkili Karaciğer Hastalığı
KFTR	Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
kPa	Kilopaskal
MR	Manyetik rezonans
Na	Sodyum
T	Tesla
T1A	T1 ağırlıklı
T2A	T2 ağırlıklı
US	Ultrasonografi

TABLolar

Tablo	Sayfa
Tablo 2.5.2.1. Yenidoğan d6neminde KF hastalarında en sık g6r6len semptomlar	8
Tablo 2.6.1. KF tanı kriterleri	10
Tablo 2.6.1.1. Ter testini yanlış negatif ya da yanlış pozitif yapan durumlar	12
Tablo 2.7.2.1. KF hastalarında g6r6lebilen karaciğer hastalıkları	16
Tablo 2.7.2.2. KF ilişkili karaciğer hastalığı tanı kriterleri	18
Tablo 2.9.1. MR elastografideki ek donanımlar ve 6zellikler	20
Tablo 2.9.2. MR elastografide 6lç6m yaparken dikkat edilmesi gereken hususlar	23
Tablo 3.2.1. KF'li hastaların alt grup klasifikasyonu	26
Tablo 4.1.1. Hasta ve kontrol grubuna ait genel bilgiler	32
Tablo 4.2.1. KF'li hasta ve kontrol grupları arası verilerin karşılaştırması	34
Tablo 4.3.1. KF'li hasta grubunda tanı anındaki genel bilgiler	37
Tablo 4.4.1. KF hastalarının alt grupları	38
Tablo 4.5.1.1. MR elastografi nicel olarak alındığında karşılaştırmalar	39
Tablo 4.5.1.2. MR elastografi ile nicel değişkenlerin ilişkisi	40
Tablo 4.5.2.1. Nitel MR elastografi ile diğer nitel değişkenlerin karşılaştırılması	41
Tablo 4.6.1. MR yağlanma y6zdesi ile diğer nitel değişkenlerin karşılaştırılması	42

ŞEKİLLER**Şekil****Sayfa**

Şekil 2.4.1.1. KF hastalarının akciğer tutulumunda etkin olduğu düşünülen mekanizmalar	7
---	---

RESİMLER

Resim	Sayfa
Resim 2.9.1. MR elastografideki ek donanım. Aktif sürücü MR uyumlu olmayıp teknik odaya yerleştirilmektedir. Polvinilklorid hortum ile pasif sürücüye bağlanmaktadır. Pasif sürücü karaciğer MR elastografi görüntülemesi için toraks kafesinin sağ alt kısmına karaciğerin üzerine yerleştirilir.	21
Resim 3.3.1. Pasif sürücü	29
Resim 3.3.2. Pasif sürücünün elastik bandaj ile karaciğer lokasyonunda sabitlenmesi	29
Resim 4.2.1. 8 yaş erkek, kontrol grubu hastası. Tüm üretici firmalar, standart 0-8 kPa renk skalası kullanılarak elde edilen elastogramı ticari olarak sunmaktadır.	36
Resim 4.2.2. 12 yaş 8 aylık erkek, kistik fibrozis hastası. Tüm üretici firmalar, standart 0-8 kPa renk skalası kullanılarak elde edilen elastogramı ticari olarak sunmaktadır.	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik fibrozis (KF) monogenik otozomal resesif geçiş gösteren multiorgan tutulumu ile giden metabolik bir hastalıktır. Tüm dünyada tahminen 70.000'den fazla vaka mevcut olup bu hastaların ortalama tanı alma yaşı üç yıldır (1). KF, önceleri çocukluk çağı hastalığı kabul edilmekle birlikte artan yaşam beklentisi ile günümüzde yetişkinleri de ilgilendiren bir hastalık durumuna gelmiştir.

Kistik fibrozis (KF), birden fazla sistemi tuttuğu için yenidoğan döneminden itibaren farklı klinik bulgular vermekte, ortaya çıkış zamanı ve komplikasyonları hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Hastalığın en önemli komplikasyonu, morbitide ve mortalite nedeni akciğer hastalıklarıdır. Gelişen tedavi yöntemleri ile birlikte, hepatobiliyer komplikasyon görülme sıklığı da artmakta ve gittikçe önemli bir sorun haline gelmektedir. Günümüzde bu hasta grubunda karaciğer tutulumu, akciğer hastalıklarından sonraki en sık mortalite nedenidir (2). KF hastalarında, karaciğer hastalığının daha erken dönemde tespit edilmesinin hastanın yaşam süresini uzatacağı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (3).

Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı (KFİKH), KF'li hastalarda meydana gelen siroz ve portal hipertansiyon da dahil olmak üzere görülen tüm karaciğer hastalıklarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Klinikte rutin olarak karaciğer enzim seviyeleri ve fizik muayene ile birlikte KFİKH tanısı ve siroz tanısı konulmakla birlikte bu yöntemlerin tanıdaki güvenilirlikleri tartışmalıdır.

Karaciğer biyopsisi, hepatik fibrozisin ve yağlanmanın tespiti için altın standarttır (4). İşlemin invazif olması, fibrozisin, yağlanmanın dinamik bir süreç olmasına bağlı tekrarlanma gerekliliği ve komplikasyon risklerinden dolayı, alternatif non-invazif yöntemler üzerinde araştırmalar yapılmaktadır (3). Karaciğer manyetik rezonans (MR) elastografi, hepatik fibrozisi ve sirozu değerlendirmek için geliştirilmiş karaciğer sertliğini ölçmek için kullanılan non-invazif bir görüntüleme yöntemidir. MR spektroskopisi ise yağlanma fraksiyonunu ölçmek için kullanılan bir yöntemdir.

Bu çalışmada, prospektif olarak, KF'li ocuk hastalarda, karaciğer tutulumunun MR elastografi, spektroskopi ile değerlendirilmesi ve klinik-laboratuvar bulguları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kistik fibrozis (KF), Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) adlı klor (Cl) kanalındaki defekt sonucu ortaya çıkan, mukus hidrasyonu ve kleransında bozulmayla giden otozomal resesif geçişli multisistemik metabolik bir hastalıktır (5). Ekzokrin kanallarda su hareketinin yavaşlamasına bağlı, mukus dehidratasyonu ve duktuslarda obstrüksiyon gelişir. KF, nazal polip, pansinüzit, rektal prolapsus, pankreatit, kolelitiazis ve insülin bağımlı diyabet gibi bulgularla, farklı yaş gruplarında ortaya çıkabilir (6). Önceleri çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmekle birlikte, günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle, ortalama yaşam süresi 50'ye yaklaşmış olup artık bir erişkin dönemi hastalığı olarak da kabul edilmektedir.

Kistik fibrozis (KF) daha çok beyaz ırkta görünmektedir ve insidansı Avrupa'da 1/3000-1/6000, taşıyıcılığı ise 1/28 ile 1/40 olarak tahmin edilmektedir (7). Ülkemizde ise yapılan bir çalışmada KF insidansı 1/3000 olarak bildirilmiştir (8).

2.2. Tarihçe

1930'lu yıllara kadar belgelenmiş yazılı bir kaynak olmamakla birlikte, 15. yüzyılda bir İrlanda atasözünde geçen "Alnından öpüldüğünde tuz tadı alınan çocuğa yazık. Büyülenmiş ve yakında ölecek." ifadesi KF'li olguları akla getirmektedir. 1900'lü yıllara kadar dünyanın farklı yerlerinden bildirilen otopsi serilerinde KF'yi telkin eden bulgular bulunmakla birlikte, 1901'de Landsteiner, mekonyum ileusu ile birlikte olan anormal pankreatik sekresyonu tanımlamıştır. KF terimi ise ilk defa 1936 yılında ekzokrin pankreas yetmezliği ve kronik akciğer hastalığı olan bir çocuk için Guido Fanconi von Grebel tarafından kullanılmıştır. Bununla birlikte bu makale, bir patolog olan Dorothy Hansine Andersen tarafından, KF'de pankreastaki değişikliklerin histolojik olarak gösterilmesi ve KF'nin başka benzer semptomlar veren diğer sindirim sistemi hastalıklarından farklı olduğunun ortaya konulmasına kadar hak ettiği değeri görmemiştir.

Farber 1945 yılında “mukoviskosidoz” terimini kullanmış olup hastalığın sadece pankreasta değil genel bir mukus üretim bozukluğu olduğunu ileri sürmüştür. 1946 yılında Doroty Andersen KF hastalarının akrabalarında yaptığı çalışmayla hastalığın otozomal resesif karakterde olduğunu ortaya koymuştur. 1953 yılında Darling, DiSant’Agnese, Perera ve arkadaşları hastaların terinde tuz miktarının artmış olduğunu ve temel patolojinin ekzokrin bezlerde olduğunu bildirmişlerdir. 1959 ve 1967 yılında pilokarpin iyontoforez ile terde elektrolit ölçümü yapılmıştır. 1989 yılında sorumlu gen kopyalanmıştır (9).

2.3. Genetik

Kistik fibrozis (KF) geni 1989 yılında 7. Kromozomun uzun kolunda tanımlanmıştır (7q31.3). Bu gen 1480 aminoasitten oluşan KFTR proteinini kodlamaktadır. Bu protein özellikle hava yollarındaki epitel hücreler, ter bezleri ve genitoüriner sistemde sentez edilmektedir. Bazıları klinik olarak anlamsız olan bu gendeki 2000’den fazla polimorfizimin, klinik olarak anlamlı olanlarını fonksiyonel özelliklerine göre 6 gruba ayırmak mümkündür. Sınıf 1-3 genellikle daha ağır bir klinik tabloyla gelirken, sınıf 4-6 mutasyonlarda kanal aktivitesi azalmış olup klinik tablo daha hafiftir. İlk ve en sık tanımlanan KFTR mutasyonu ekzon 10’da 3 baz çiftlik bir mutasyon sonucu oluşan 508. pozisyonadaki fenilalanin kaybıdır (F508del).

Grupların özellikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Klas 1 mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar dur kodonlarının oluşmasına neden olduklarından kısa KFTR protein sentezi olur, KFTR görev yapamaz. Bu mutasyonların fenotipe etkisi şiddetlidir. Örneğin dur kodonları G542X, W1282X, R1162X, R553X, E822X ve kesme (splicing) defektleri 1717-1G>A, 711+1G>T bu gruptadır.

Klas 2 mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlarda KFTR proteininin sentezlendikten sonra hücre içindeki trafiği bozulur, bozuk protein endoplazmik retikulum veya golgi cisimciğinde parçalanır, KFTR membranın apikal yüzeyine

ulaşamadığı için Cl kanalları oluşamaz. Bu durumda KFTR görev yapamaz ya da görevi azalır. Örneğin F508del, N1303K, G85E mutasyonları bu gruptadır.

Klas 3 mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar regülasyon bozukluğuna neden olur, KFTR ATP veya CAMP tarafından aktive edilmez, apikal membranda fonksiyon görmeyen KFTR proteini vardır. Örneğin G551D, V520F, R560T mutasyonları bu gruptadır.

Klas 4 mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlarda KFTR proteini apikal membrana ulaşır ancak kanal aktivitesi azalır. Örneğin R117H, R347P mutasyonları bu gruptadır.

Klas 5 mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar normal KFTR yapımının azalmasına neden olur. Örneğin 3849+10kbC→T, 2789+5G→A mutasyonları bu gruptadır.

Klas 6 mutasyonlar: KFTR proteininin stabilitesinde azalmaya neden olur. Örneğin 4326delTC, Gln1412X, 4279insA mutasyonları bu gruptadır (5,6,7).

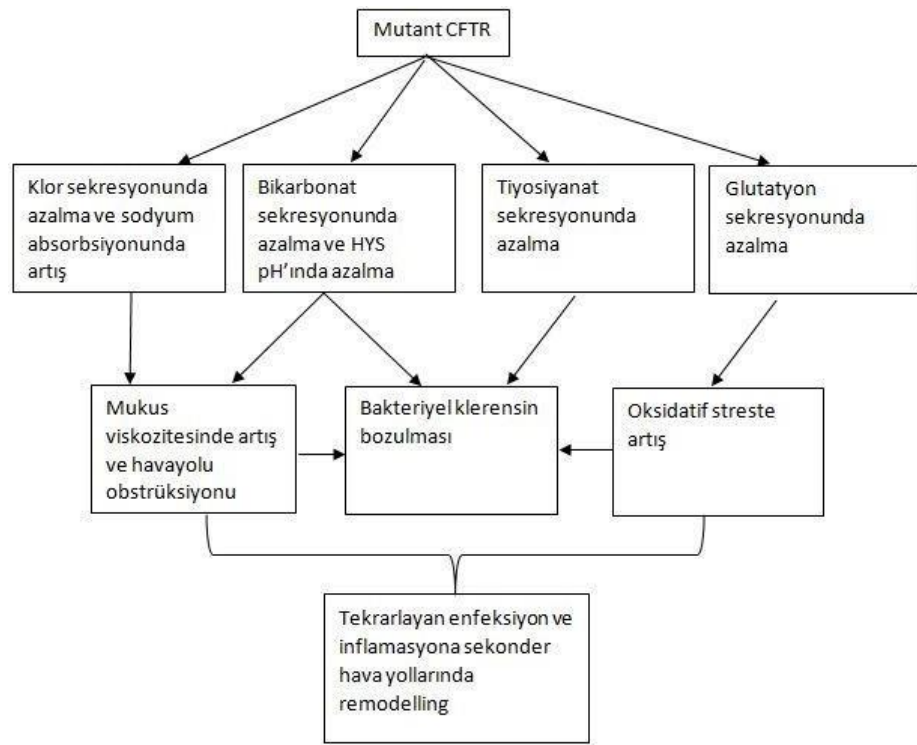
2.4. Patogenez

Kistik fibrozis (KF) hastalığında, KFTR proteini, anyonların membranlar arasında her iki yöne pasif olarak hareket edebildiği bir kanal oluşturarak, ekzokrin epitelde iyon transportunun dengelenmesini sağlar. Solunum yolunda sodyum (Na) ve Cl'nin kontrolsüz salınımıyla mukoid salgı koyulaşır ve kronik akciğer hastalıklarına zemin hazırlar (10). Epitelyal hücrelerin apikal yüzeyinde yer alan KFTR proteini transepitelyal iyon transportunda görev alır ve siklik adenosin monofosfata bağlı bir kanal olarak çalışır aynı zamanda epitelyal sodyum kanalı (ENaC) gibi bazı iyon kanallarını da düzenler. KFTR'nin iyon transportu dışında immün sistem üzerinde etkisi olduğuna dair görüşler de ileri sürülmekle birlikte bu konu henüz kesinlik kazanmamıştır. KFTR proteininin hava yolu düz kas hücrelerinin kalsiyum (Ca) salınımını düzenlediğini gösteren çalışmalar vardır.

Hastalığın oluş mekanizması konusunda birden fazla hipotez vardır. Bunlardan en eski ve yaygın olanı düşük hacim hipotezidir. Bu hipoteze göre KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle Na emilimi artar, Cl absorpsiyonu bozulur. Mukus salgılayan bezlerde sekresyonların viskozitelerinin artması sonucu perisilyer sıvıda su hacmi azalır, obstrüksiyon ve buna bağlı olarak bez fonksiyonlarında kayıp görülür. Daha az kabul gören diğer hipotez de tuz fazlalığı hipotezidir. Bu hipoteze göre, solunum yolları sekresyonlarında artmış tuza bağlı olarak “beta defensin, lizozim, laktoferrin” gibi antibakteriyel proteinlerin fonksiyonlarında bozulma olur ve bunun sonucunda mikroorganizmalar solunum yollarına daha kolay yerleşirler (6,11).

2.4.1. Akciğer Hastalığının Patogenezi

Kistik fibrozis (KF) hastalarında, morbitide ve mortalitenin en önemli nedeni tekrarlayan, kronik alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Akciğer tutulumunun patogenezi yukarıda bahsedilen iki hipotezle açıklanabilmekle birlikte, rolü olduğu düşünülen başka mekanizmalar da vardır (Şekil 2.4.1.1) (6).



Şekil 2.4.1.1. KF hastalarının akciğer tutulumunda etkin olduğu düşünülen mekanizmalar. Kaynak (6).

2.4.2. Karaciğer Hastalığının Patogenezi

Karaciğerde KFTR proteini safra epitelinin apikal yüzeyinde yer almaktadır. KF'li hastalarda KFTR proteininin bozuk fonksiyonuna bağlı olarak daha az bikarbonat içeren yoğun, akışkanlığı azalmış safra, kanallarda obstrüksiyona ve karaciğerin etkilenmesine yol açar. Safra kanallarının obstrüksiyonu, proinflamatuvar ajanların ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olarak, portal alanda kollajen sentezine daha sonrasında siroz ve ilerleyen fibroze yol açar. Patogenezi diğer öne sürülen teori ise değişen bağırsak florasının, dolaylı yoldan karaciğer hastalığına neden olduğu şeklindedir (12).

2.5. Klinik Bulgular

Kistik fibrozis (KF) hastalarında klinik bulgular, hastanın yaşı, genetik mutasyonun tipi, tutulan organ ve gelişen komplikasyonlara göre değişiklik gösterir.

Geçmişte birçok hasta, semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanı almakla birlikte günümüzde tarama testi sayesinde semptomlar gelişmeden tanı alan hasta sayısı artmaktadır (13).

2.5.1.Prenatal Dönem

Bazı KF olgularında, prenatal ultrasonografide anormal bulgular saptanabilir. Prenatal ultrasonografide, mekonyum peritoniti, bağırsak ansı dilatasyonu, safra kesesinin izlenmemesi ve hiperekojen bağırsak gibi bulguların izlenmesi KF açısından yüksek şüphe uyandırmaktadır.

2.5.2. Yenidoğan Dönemi

Tarama testi yapılmamış olgular, genellikle mekonyum ileusu, solunum sistemine bağlı semptomlar ya da büyüme geriliği ile tanı alırlar (Tablo 2.5.2.1).

Tablo 2.5.2.1. Yenidoğan döneminde KF hastalarında en sık görülen semptomlar

Respiratuar semptomlar – %45
Büyüme Geriliği – %28
Mekonyum ileusu – %20

2.5.2.1. Solunum Sistemi: En erken görülen semptom, genellikle viral pnömoni sonrası gelişen öksürük olup antibiyotik tedavisi verilmedikçe devam edebilir (6). Doğum sırasında hastaların akciğerleri normaldir. Akciğerde erken değişiklikler küçük havayollarındaki mukus tıkaçları ve inflamatuvar cevaba bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

2.5.2.2. Gastrointestinal Sistem: Mekonyum ileusu en erken bulgu olup hastaların %20'sinde görülür. Daha çok ağır mutasyonu olan hastalarda gelişir. Mekonyum ileusu ile doğan tüm bebekler KF açısından araştırılmalıdır. Pankreatik yetmezlik KF ile doğan bebeklerin %85-90'ında görülür (5). Pankreatik yetmezliğin

tipik bulguları yağlı, kötü kokulu, fazla miktarda dışkı, batın distansiyonu ve kilo alamamadır.

2.5.3. Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemi

Bu yaş grubunda KF hastaları daha çok solunum yolu hastalıkları ve büyüme geriliği nedeniyle araştırılırken tanı alırlar.

2.5.3.1. Solunum Sistemi: KF hastalarında kronik sinüzit ve nazal polip en sık görülen iki üst solunum yolu hastalığıdır (14). Bunlar KF hastalarının neredeyse yarısında saptanmaktadır, nazal polipi olan hastalar KF açısından değerlendirilmelidir.

Kistik fibrozis (KF) hastalarında yaşam kalitesini ve mortaliteyi en önemli etkileyen akciğer tutulumudur (15). Öksürük en sık görülen semptom olup ilk dönemlerde kuru vasıfta iken zamanla prodüktif karakter kazanır. Süt çocukluğu döneminde anormal mukus sekresyonu ve buna bağlı gelişen bronş obstrüksiyonu tipiktir. Uzamış, düzelmeyen, tekrarlayan pnömoni, bronşiyolit, bronşit, bronşektazi, atelektazi, dirençli astımı olan hastalarda KF düşünülmelidir. Okul öncesi dönemde hava yollarında obstrüksiyona bağlı olarak göğüs ön-arka çapında artış olabilir. Siyanoz ve çomak parmak daha geç olan bulgulardır. Atelektazi, hemoptizi, bronşektazi, pnömotoraks ve kor pulmonale ise genellikle birinci dekattan sonra ortaya çıkar (15, 16).

2.5.3.2. Gastrointestinal Sistem: Süt çocukluğu döneminde olguların %85 kadarında pankreatik yetmezlik gelişir. Pankreatik yetmezlik sonucunda yağ, protein, karbonhidrat ve yağda eriyen vitaminlerin sindiriminde bozukluk ve bunlara bağlı olarak steatore, büyüme geriliği, hipoproteinemi ve ödem, abdominal distansiyon, tekrarlayan karın ağrıları, tekrarlayan pankreatit, vitamin eksikliklerine bağlı anemi, nöropati, gece körlüğü, osteoporoz, kanama gibi bulgular görülebilir (6, 17). Hastaların %15'inde ise ekzokrin fonksiyonlar azalmakla birlikte normal sindirimi sağlayacak düzeydedir. Hastaların %18'inde, 1-3 yaş arasında rektal prolapsus görülmektedir. Bu durum genellikle beş yaşa kadar spontan iyileşir. KF'li hastalarda tekrarlayan invajinasyon, pankreatit atakları görülebilir (6).

2.5.4. Adölesan ve Erişkin Dönemi

Klinik bulguların hafif olduğu olgular erişkin yaşlarda tanı alabilir. Kronik öksürük, balgam, tekrarlayan pnömoni, sinüzit, nazal polipler erişkin grubunda en sık başvuru nedenleridir. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) hastaların %1-15'inde görülmektedir. ABPA varlığında hastalar KF açısından araştırılmalıdır (18).

İntrahepatik safra yollarının obstrüksiyonuna bağlı siroz gelişebilir. Anormal mukusa bağlı distal ileum, çekum ve proksimal kolonda parsiyel ya da tam obstrüksiyon da bu yaş grubunda KF'nin ilk belirtisi olabilir.

Safra taşı bu hasta grubunda %12-27 oranında görülüp hastaların %4'ünde semptom mevcuttur. Safra taşına bağlı semptomu olan hastaların çoğunluğu erişkin yaş grubundadır (19). KF'li hastalarda ayrıca azospermi, sterilizasyon, diabetes mellitus, gecikmiş puberte, büyüme geriliği ve kemik mineral dansitesinde azalma görülebilir (6).

2.6.Tanı

Kistik fibrozis (KF) tanı kriterleri 2017 yılında KF kurumu tarafından yayınlanan kılavuz ile güncellenmiştir (Tablo 2.6.1). Tarama programlarıyla birlikte herhangi bir semptom gelişmeden hastalar tanı almaktadırlar. Tarama programlarının olmadığı yerlerde, klinik bulgularla tanı gidilmektedir (5).

Tablo 2.6.1. KF tanı kriterleri

- KF hastalığına ait klinik bulgular veya KF olan kardeş hikayesi veya yenidoğan tarama testi pozitifliği (+).
- Ayrı günlerde yapılan iki ter testinin ≥ 60 mEq/l olması veya KF'ye ait 2 mutasyonun gösterilmesi veya KF ile uyumlu nazal potansiyel farkı ölçümü.

2.6.1. Ter Testi

Kistik fibrozis (KF) tanısı için altın standart olup 1959'da tanımlanmıştır. Bu hastalardaki Cl transportunun bozulmasına bağlı, terde artmış Cl konsantrasyonunu gösterme esasına dayanır. Tipik hastalık bulguları olanlarda çoğunlukla pozitifken atipik bulgular gösteren vakalarda düşük değerler saptanabilir.

İki tür ter testi mevcuttur:

Gibson Cooke yöntemi

Macroduct yöntemi

Her iki yöntemde de ön kola 5 Mv'luk elektrik akımı verilerek pilokarpin iyontoforez yöntemiyle ter stimüle edilir ve içindeki Cl veya Na miktarı ölçülür. Stimüle edilen ter bir pedde toplanıyorsa Gibson Cooke yöntemi, konkav bir plastik disk şeklinde kapiller tüpte toplanarak analiz ediliyorsa Macroduct yöntemi olarak adlandırılır. Bu iki yöntem için gerekli olan en az ter miktarı Gibson Cooke için 75 mg, Macroduct için 15µl'dir. Ter testinin yanlış negatif ya da yanlış pozitif olmasına neden olabilecek sebepler akılda tutulmalıdır. Bunlar Tablo 2.6.1.1'de verilmiştir. Doğumdan sonra 24-48 saatte terdeki elektrolit konsantrasyonları yüksek olabileceğinden bu dönemde yüksek saptanan ter testleri muhakkak tekrar edilmelidir. Sistemik hastalık, ödem ve mineralokortikoid kullanımı gibi durumlar varsa test ertelenmelidir.

Terdeki Cl konsantrasyonunun 60 mmol/l'nin üzerinde olması KF için tanı koydurucudur ve 40 mmol/l'nin altında olması durumunda KF olması düşük olasılıklıdır. 40-60 mmol/l arasındaki değerlerde ise testin tekrarlanması uygundur. Çok yüksek değerlerde (>160 mmol/l) ise laboratuvar hatası olabileceği akıldan çıkarılmamalı ve test tekrarlanmalıdır.

KF tanısı için ne kadar değerli de olsa sadece ter testi ile tanı konulmamalıdır (20,21).

Tablo 2.6.1.1. Ter testini yanlış negatif ya da yanlış pozitif yapan durumlar.
Kaynak (6,20).

Yanlış pozitifliğe neden olan durumlar

Malnütrisyon

Atopik dermatit, egzema

Konjenital adrenal hiperplazi

Adrenal yetmezlik

Hipotiroidi, hipoparatiroidi

Panhipopituitarizm

Kleinfelter sendromu

Otonomik disfonksiyon

Tip 1 glikojen depo hastalığı

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği

Mukopolisakkaridoz

Ektodermal displazi

Fukosidoz

Nefrojenik diabetes insipidus

Yanlış ter testi uygulaması

Tablo 2.6.1.1.(Devam) Ter testini yanlış negatif ya da yanlış pozitif yapan durumlar. Kaynak (6,20).

Yanlış negatifliğe neden olan durumlar
Periferik ödem
Hipoproteinemi
Dehidratasyon ve hipokloremi
Toplanan terin yetersiz miktarda olması
Bazı KF mutasyonlarını taşıyan hastalar

2.6.2. Mutasyon Analizi

Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) geninde 2000'den fazla sekans değişikliği bilinmektedir. Günümüzde 30-96 sık rastlanan mutasyonu çalışan analiz panelleri mevcut olup bu panellerde hastaların yüzde 90'ından fazlasında çift mutasyon tespit edilebilmektedir (6). 1900'dan fazla mutasyon analizi yapan paneller de mevcuttur. Her mutasyonun ortaya konulamamış olması nedeniyle genetik testin negatif olması tanıyı dışlamaz. En sık görülen mutasyon $\Delta F508$ 'dir (22).

2.6.3. Nazal Potansiyel Farkı Ölçümü

Nazal potansiyel fark, burun mukozasından transepitelyal potansiyel farkının ölçüldüğü elektrofizyolojik bir testtir. Bu hastalarda Na emiliminde artma ve Cl geçirgenliğinde azalma olması nedeniyle solunum yolu epitelinde transepitelyal bir fark oluşur. Na transport inhibitörü olan amilorid bu etkiyi daha da artırırken isoproterenol gibi beta adrenerjik agonistler ise bu voltaj kaybını ortadan kaldırır. Bu test daha çok atipik bulgular gösteren, ter testi normal ya da şüpheli olan olgularda kullanılır (22).

2.6.4. Pankreas Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Kistik fibrozis (KF) hastalarında klinik bulgu olmasa bile pankreas fonksiyonlarında bozukluk mevcuttur. Pankreas yetmezliğinin ortaya konmasında, dışkıda bakılan kimotripsin ve pankreatik elastaz tanıya yardımcı testlerdir (6).

2.6.5. Yenidoğan Taraması

Kistik fibrozis (KF)'li yenidoğanlarda pankreatik kanalların tıkanmasına bağlı kana karışan pankreatik enzim prekürsörü olan immünreaktif tripsinojen (IRT) kanda yüksek bulunur (5). KF taramasının en yaygın iki protokolü:

- 1- Önce bir örnekte sonra diğer bir örnekte IRT'nin ölçümü
- 2- Aynı örnek üzerinde DNA mutasyon analizini takip eden IRT testidir

Kandaki IRT düzeyi ilk 2 ay azalır ve 6. haftadan sonra testin güvenilirliği biter. Normal yenidoğanlarda da yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır. Ülkemizde 1 Ocak 2015 tarihinden itibaren topuk kanında IRT seviyesine dayalı tarama testi yenidoğan tarama programına alınmıştır. İki kez IRT yüksekliği saptanan hastalar ter testi ve mutasyon analizi yapılmak üzere KF merkezlerine yönlendirilmektedir.

2.6.6. Prenatal Tanı

Gebeliğin 10. haftasında alınan koryonik villus örneğinden veya 15–18. haftalarda yapılan amniyosentez sıvı kültürlerinde yapılan direkt mutasyon ya da DNA linkage analizleri ile KF tanısı konulabilir (23).

2.7. Komplikasyonlar

2.7.1. Solunum Sistemi Komplikasyonları

Kistik fibrozis (KF) hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisi solunum sisteminin tutulum derecesidir. KF'li hastalarda nazal polip, kronik pansinüzit, bronşiektazi, ateletazi, hemoptizi, pnömotoraks, alerjik pulmoner aspergilloz ve uzun dönemde kronik solunum yetmezliği gelişebilir (5,6,20,21).

2.7.2. Gastrointestinal Sistem Komplasyonları

Gastrointestinal tutulumu, yapışkan viskozitesini kaybetmiş sekresyonlar neden olmaktadır. Hastalar bağırsak, pankreas, karaciğer ve safra kesesi tutulumu ile gelebilirler.

- Mekonyum ileus: KF'nin genellikle en erken bulgusudur.
- Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu (DİOS): Koyulaşmış feçese bağlı bağırsaklarda ileri yaşlarda görülen parsiyel ya da tam obstrüksiyon durumudur. Cerrahi gerektirebilir.
- İnvajinasyon: Genel popülasyonun aksine KF'li hastalarda daha geç yaşlarda (ortalama 10 yaş civarında) görülmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ile redükte edilemezse cerrahi tedavi gerekmektedir.
- Rektal prolapsus: Hastaların %20'sinde görülebilmekte olup genellikle üç yaşından sonra kendiliğinden geriler.
- Fibrozan Kolonopati: Yüksek doz pankreatik enzim tedavisine sekonder kolonda meydana gelen fibrozis ve striktür ile karakterizedir. Daha çok sağ kolonu tutmakta olup tedavisinde pankreas enzim dozları ayarlanmalıdır.
- Apendisit: Genel popülasyona göre insidansı KF'li hastalarda düşüktür. Bununla birlikte bu hasta grubunda inflamasyon olmadan apendiksin genişleyebilmektedir. DİOS ve invajinasyon gibi durumlarda da benzer semptomlar görülmesi, radyolojik tanının konulmasında güçlüklerle ve gecikmeye neden olmaktadır.
- Gastroözofagiyal Reflü: Öksürüğe bağlı artmış intraabdominal basınç ve kullanılan ilaçlara bağlı gastroözofagiyal reflü sıklığı artmıştır.
- Pankreatit: Sıklıkla adolesan ve erişkin KF'li hastalarının, ekzokrin pankreas fonksiyonları yeterli olan grubunda %0,5-1,7 oranında, akut tekrarlayan ya da

kronik pankreatit görülebilir. Bazı hastalarda tek bulgu pankreatit olabilir (20,21).

- Karaciğer Tutulumu: KF hastalarında karaciğer tutulumu oldukça geniş bir hastalık spektrumunu kapsamaktadır (Tablo 2.7.2.1). Fokal biliyer siroz KF'de görülen spesifik bir lezyondur (24).

Tablo 2.7.2.1. KF hastalarında görülebilen karaciğer hastalıkları

Asemptomatik hipertransaminazemi
Neonatal kolestaz
Hepatosteatoz
Fokal biliyer siroz
Multilobüler biliyer siroz
Kolelitiyazis
Mikro safra kesesi ve/veya atretik sistik kanallar
Ana safra kanalı obstrüksiyonu
Sklerozan kolanjit
Karaciğer yetmezliği

Kistik fibrozis (KF) hastalarında, karaciğer tutulumu kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı (KFİKH) olarak adlandırılmaktadır. KFİKH grubunda hepatosteatoz normal popülasyona göre daha sık görülmekle birlikte KF gen sekresyonundaki defektle direkt ilişkili olduğu düşünülmektedir. Masif yağlanma görülme sıklığı uygun beslenme ve erken tanı ile azalmıştır. Hafif yağlanma daha sık görülmekte olup daha çok bunun sebebi KF'li hasta grubunda temel yağ asitleri emilimindeki ve fosfolipid metabolizmasındaki değişikliklere sekonder olduğu düşünülmektedir. KF'li

hastalarda radyolojik olarak da en sık karşılaşılan karaciğer tutulumu bulgusu hepatosteatozudur.

İlk dekatta tüm KF hastalarının %5-10'unda multilobüler siroz gelişmektedir. Bu hastaların birçoğunda ilerleyen dönemde portal hipertansiyon gelişmektedir. Portal hipertansiyon KFİKH spektrumunun en ağır formu olup özofagus varisleri, splenomegali, hipersplenizm ve karın ağrısına neden olur. Varis kanaması hayatı tehdit eden bir komplikasyondur ve daha sıklıkla 2. dekatta görülür. Bu hastalarda ayrıca kolelitiyazis, mikro safra kesesi, sklerozan kolanjit ve nadiren kolanjiyokarsinom da görülebilmektedir.

Kistik fibrozis (KF) hastalarında, hepatobiliyer sistem komplikasyonları mortalitenin %2,5'inden sorumludur. KFİKH'da ursodeoksikolik asit tedavisinin progresyonu yavaşlattığı ve sirotik bulgular gelişmeden önce başladığında sağ kalıma olumlu etki yaptığı bilinmektedir. Bunun için karaciğer tutulumunun erken dönemde tanınması önem arz etmektedir.

Günümüzde KFİKH tanısı fizik muayene, ultrasonografik bulgular ve karaciğer fonksiyon testleri ile konulmaktadır (Tablo 2.7.2.2). Arada kalınan vakalarda biyopsi de tanı koymak için bir seçenektir. Yine erken tanı için karaciğer tutulumu olmayan KF hastalarında, yıllık fizik muayene, laboratuvar testleri ve ultrasonografik değerlendirme önerilmektedir (4). KFİKH'nın daha erken dönemde tanı alması için birçok non-invazif tanı yöntemlerinin geliştirilmesi üzerinde durulmaktadır.

Tablo 2.7.2.2. KF ilişkili karaciğer hastalığı tanı kriterleri

Aşağıdaki maddelerden iki veya daha fazlasının birlikte olması ile KFİKH tanısı konulur.

- Anormal fizik muayene bulgusu:

Hepatomegali (ultrasonografi ile teyit edilmiş) ve/veya splenomegali (ultrasonografi ile teyit edilmiş).

- Diğer karaciğer enzimlerini yükselten sebepler dışlandıktan sonra AST, ALT ve GGT'nin 12 aydan fazla bir sürede en az üç defa normal laboratuvar değerinden yüksek gelmesi.

- Ultrasonografik bulguları:

Artmış ve/veya heterojen ekojenite, karaciğer konturlarında düzensizlik, nodüler görünüm, safra yollarında dilatasyon, portal hipertansiyon bulgular (spontan splenorenal anastomoz, kollateral venler, asit, splenomegali).

2.7.3. Endokrinolojik Komplikasyonlar

Diyabet, gecikmiş puberte, büyüme geriliği ve kemik mineral dansitesinde azalma bu hasta grubunda görülebilen endokrinolojik komplikasyonlardır.

2.8. Tedavi

2.8.1. Akciğer Hastalığı Tedavisi

Kistik fibrozis (KF)'li hastalardaki mortalitenin %85'inden akciğer tutulumu sorumludur (25). Solunum yetmezliği en sık mortalite nedenidir. Tedavide amaç akciğer hasarını en aza indirmektir.

2.8.2. Karaciğer Hastalığı Tedavisi

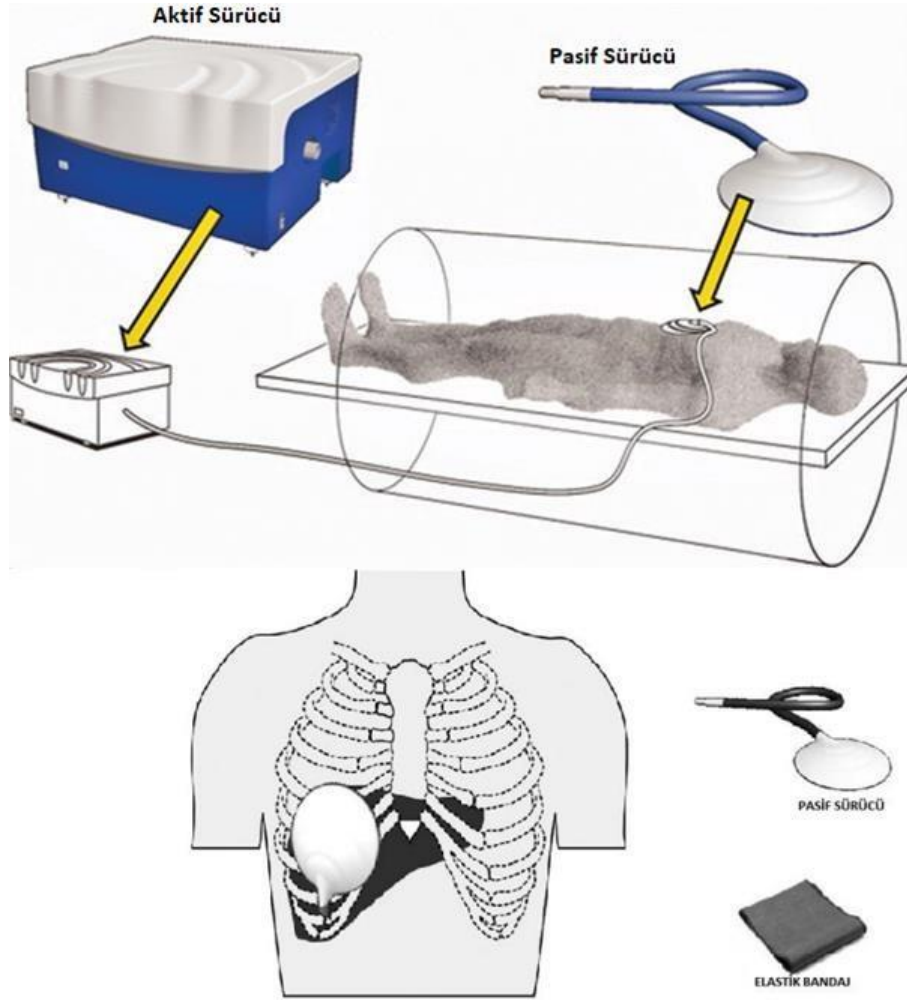
Karaciğer tutulumu akciğer dışı en sık ölüm nedenidir. Erken yaşta %27-35 sıklıkta görülür. Tedavide kullanılan ursodeoksikolik asit, hidrofilik nontoksik safra asiti olup safra asit bileşimini değiştirerek endojen safra asitlerinin retansiyonu sonucu gelişen hasarı önler.

2.9. MR Elastografi Hakkında Genel Bilgiler

Elastografi dokunun mekanik özelliklerini mekanik dalgaların dokuda ilerleme paternine göre değerlendiren görüntüleme yöntemidir. US ve MR cihazları mekanik özellikte dalgalar olan kesme dalgaları üreten ek donanım ile birleştirilebilir (Resim 2.9.1). MR cihazındaki ek donanımlar Tablo 2.9.1'de özetlenmiştir. Bu yöntemlerde doku sertliği indirekt olarak, kesme dalgalarının hızı ölçülerek öngörülür. İtici dalgalar yumuşak dokularda daha yavaş sert dokularda daha hızlı ilerlemektedir (26,27).

Tablo 2.9.1. MR elastografideki ek donanımlar ve özellikler.

Donanım	Özellik
Aktif Sürücü	Mekanik dalga üretiminden sorumlu jeneratör olup MR odasının dışındaki teknik odaya yerleştirilmektedir. Üretilen dalga standart olarak 60 Hz frekansındadır.
Polivinilklorid hortum	7,5 metre uzunluğunda aktif sürücüyü pasif sürücüye bağlayarak üretilen mekanik dalgaların pasif sürücüye iletilmesini sağlar.
Pasif Sürücü	19 cm çapında, 1,5 cm kalınlığında disk şeklinde yapı olup hasta üzerine (karaciğer için toraks kafesinin sağ alt kısmına karaciğer üzerine) yerleştirilir. Pasif sürücüyle karın duvarına yönlendirilen mekanik dalgalar karaciğer parankiminde kesme dalgaları (shear wave) şeklinde ilerler.



Resim 2.9.1: MR elastografideki ek donanım. Aktif sürücü MR uyumlu olmayıp teknik odaya yerleştirilmektedir. Polvinilklorid hortum ile pasif sürücüye bağlanmaktadır. Pasif sürücü karaciğer MR elastografi görüntülemesi için toraks kafesinin sağ alt kısmına karaciğerin üzerine yerleştirilir. Kaynak: 26 ve 27'den uyarlanmıştır.

MR elastografi itici akustik kuvvet uygulanarak kesme dalgaları ile dokuda mikrometre/nanometre yer değişiklikleri oluşturulup bu değişikliklerin MR

kullanılarak belirlenebilmesi esasına dayalı bir yöntemdir. MR elastografi ile ilgili deneyimler ilk olarak Dr. Ehman ve arkadaşları tarafından 1995'te yayınlanmıştır. Klinik uygulamalara yönelik çalışmalar 2007'den beri hız kazanmış olup günümüzde popüler bir konu haline gelmiştir.

Karaciğerde doku sertliğindeki artış, siroz aşamasına ulaşmadan fibrozisin erken dönemde saptanmasına olanak sağlayan önemli bir biyobelirteç olarak düşünülmektedir (28). Karaciğer MR elastografide 60 Hertz (Hz) standart frekanslı kesme dalgalarının ilerlemesi ile ilgili bilgi veren faz ve magnitüd diye adlandırılan iki ham görüntü elde edilir. Bu görüntüler görüntüleme cihazına yerleştirilmiş inversiyon algoritması ile analiz edilerek postprocess görüntüler oluşturulur. Bu şekilde oluşturulan postprocess görüntüler dalga görüntüsü ve elastogramdır. Dalga görüntüsü iki boyutlu yer değiştirme haritasıdır. Elastogram ise karaciğer sertliğinin kilopaskal (kPa) birimiyle değerlendirildiği renk kodlu ya da gri skala haritadır. Üretici firmaya göre gri skala ya da renk kodlu elastogramlar, postprocess görüntüler olarak verilebilmektedir. Bu elastogramlar %95 güvenilirlik haritalarıyla birleştirilir. Güvenirlik haritaları, elastogram haritalarında ölçüm için daha az güvenilir olan alanları (gürültülü, artefaktlı vb.) ölçüm dışında tutmayı sağlar.

Karaciğer sertlik değerleri güvenilirlik haritaları ile birleştirilmiş elastogramlar üzerine region of interest (ROI)'ler yerleştirilerek ölçülür. ROI'ler yerleştirilirken dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 2.9.2'de özetlenmiştir (26).

Tablo 2.9.2. MR elastografide ölçüm yaparken dikkat edilmesi gereken hususlar

- Sonucun güvenilirliğini artırmak için ölçümler yapılabilen en geniş alandan yapılmalı
- ROI karaciğer kenarına yarım dalga boyundan (yaklaşık 1 cm) fazla yaklaştırılmamalı
- Büyük damarlar, safra kesesi yatağı ölçüme dahil edilmemeli
- Kardiyak ve vasküler artefaktan etkilenmiş alanlar ölçüme dahil edilmemeli
- Dalga haritasında distorsiyon olan alanlar ve dalga yayılımı zayıf olan alanlar ölçüme alınmamalı
- Özellikle karaciğer kubbesi ve pasif sürücü komşuluğundaki yüksek karaciğer sertliği ile karakterize olan 'hot spot' artefaktı olan alanlar ölçüme dahil edilmemeli
- Bu fokal hot spot artefaktı alanları bir kitleye de ait olabileceğinden konvansiyonel sekanslar daha dikkatli gözden geçirilmelidir

2.10. MR Spektroskopi Hakkında Genel Bilgiler

MR spektroskopi, ilgili alandan metabolik bilgi sağlayan non-invazif bir yöntemdir. MR spektroskopide, protonlar RF pulsu ile uyarıldıktan sonra ortaya çıkan serbest indüksiyonlu bozunum (FID) sinyali Fourier transformasyonu ile spektruma dönüştürülür. Her metabolitin kendine özgü bir frekansta salınımı mevcuttur. Farklı metabolitler içindeki çekirdeklerin salınımı farklı olup bu olaya kimyasal kayma denilmektedir. MR spektroskopide farklı metabolitlerin tespit edilmesini bu durum sağlar (29).

MR spektroskopinin birçok kullanımı olduğu gibi karaciğerde yağ fraksiyonunu tespit etmek amacıyla da kullanılmaktadır. Fibroziste olduğu gibi hepatosteatozun da değerlendirilmesinde altın standart yöntem biyopsidir. İnvazif olmayan metodlar arasında ise MR spektroskopi en kesin ölçüm yöntemi olarak kabul edilmektedir (30). MR spektroskopi, PRESS (Point Resolved Spectroscopy) ve STEAM (Stimulated Echo

acquisition Mode) olmak üzere iki temel sekansla yapılabilmektedir. İki yöntem de hepatosteatozda altın standart olarak kabul edilmekle birlikte bazı çalışmalarda, J-coupling etkisine daha az sensitif olduğu için PRESS sekanslarında daha kesin ve stabil yağ fraksiyon ölçümü yapıldığı belirtilmiştir (31).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Kapsamı

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından G0 20/567 karar numarası ile onaylanmıştır. Prospektif olarak, 01 Nisan 2021-01 Mart 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji bilim dalına başvuran KF tanılı 51 gönüllü çocuk hasta (>5 yaş ile ≤18 yaş arası) ve kontrol grubu olarak genel çocuk polikliniğine başvuran bilinen bir hastalığı olmayan 24 gönüllü olgu (>5 yaş ile ≤18 yaş arası) çalışmaya dahil edilmiştir. 5 yaşından küçük hastalar ve gönüllü olgular, MR çekimi sırasında anestezi ihtiyacı gerektirebileceğinden çalışmaya dahil edilmediler.

3.2. KF'li Hastaların Gruplandırılması

Kistik fibrozis (KF) hastaları laboratuvar, fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerine göre alt gruplara ayrıldı ve Tablo 3.2.1'de bu grupların oluşma kriterleri tanımlandı.

Tablo 3.2.1. KF'li hastalarının alt grup klasifikasyonu

Alt gruplar	Kriterler
KFİKH	<p>Aşağıdakilerden iki veya daha fazlası:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anormal fizik muayene bulguları • Anormal karaciğer fonksiyon testleri • Anormal ultrasonografik bulgular
KF ilişkili intestinal hastalık	<p>Aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kronik ishal • DİOS • Çölyak hastalığı
KF ilişkili endokrinolojik hastalık	<p>Aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bozulmuş glukoz intoleransı • Diyabet

Tablo 3.2.1.(Devam) KF'li hastalarının alt grup klasifikasyonu

Kronik karaciğer hastalığı	<p>Aşağıdakilerden en az biri:</p> <p>Siroz ile uyumlu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonografik bulgu • Laboratuvar değeri • Fizik muayene
KF ilişkili safra yolları hastalığı	<p>Aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GGT yüksekliği • Ultrasonografik bulgular <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kolelitiazis ve/veya ➤ İntrahepatik safra yollarında dilatasyon ve/veya ➤ Mikrokese • Kolesistektomi
KF ilişkili pankreas hastalığı	<p>Aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreon kullanımı • Pankreatit öyküsü • Ultrasonografik veya başka bir yöntemle tespit edilmiş pankreatosteatoz

3.3. MRG Çekim Protokolü

MR çekimleri 1.5 Tesla manyetik alan gücüne sahip MR cihazında (Magnetom Aera, Siemens Tıbbi Çözümler, Erlangen, Almanya) gerçekleştirildi. Tüm hastalar en az 4 saatlik açlık sonrası çekime alındı. Çekim sırasında anestezi kullanılmadı, hastalar ve hasta yakınları çekim öncesi detaylı bilgilendirildi. Hastalardan ve hasta yakınlarından aydınlatılmış onam formu alındı.

Hasta supin bir şekilde yatırıldıktan sonra, 60 Hz. frekansta akustik basınçlı dalgalar üreten pasif driver karaciğerin üzerine yerleştirildi. Pasif driver yerinden oynamasın diye elastik bir bandaj ile sabitlendi (Resim 3.3.1 ve 3.3.2). MR elastografi, şu parametrelerle modifiye edilmiş 2D-GRE sekansı ile gerçekleştirildi: Repetisyon zamanı (TR)/eko zamanı (TE), 50/21 msn; flip angle:25, bandwidth:31.25 kHz, matrix:256×128, elde edilme süresi:2,5 dk. Hastaya nefes tutturarak, karaciğerin en büyük kısmından 10 mm kalınlığında 4 veya 5 kesit karaciğer büyüklüğüne göre görüntüler alındı. Karaciğer parankiminin değerlendirilebilmesi için aksiyel ve koronal yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüler alındı. Aksiyel yağ baskılı T2 ağırlıklı sekans parametreleri: TR: 1000 msn, TE: 95 msn, çevirme açısı: 160 derece, kesit kalınlığı: 5 mm, FOV: 250×320 mm², koronal yağ baskılı T2 ağırlıklı sekans için parametreler: TR: 1000 msn, TE: 95 msn, çevirme açısı: 160 derece, kesit kalınlığı: 5 mm, FOV: 250×320 mm²'dir.

Yağ miktarını belirlemek için tek voksel MR spektroskopi yöntemi kullanılmış olup multieko single-shot tekniklerinden 'STimulated Echo Acquisition Mode' (STEAM) kullanılmıştır (30×30×30 mm voxel hacmi, TR=3000 ms TE=12/24/36/48/72 ms).



Resim 3.3.1. Pasif sürücü



Resim 3.3.2. Pasif sürücünün elastik bandaj ile karaciğer lokasyonunda sabitlenmesi.

3.4. Çalışma Yöntemi

Bu çalışmada, kontrol grubu ile KF hasta grubunun MR elastografi ile ölçülen karaciğer sertlik değeri, karaciğer yağ fraksiyonu, beden kitle endeksi, boy ve vücut ağırlığı Z skoru ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Daha sonra KF'li hastalar kendi arasında alt gruplara ayrılarak bu gruplar arasında karaciğer sertlik değerleri, karaciğer yağ fraksiyonu ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı.

Toplam 75 olgu (51 KF hastası, 24 kontrol grubu) Microsoft Excel dosyasına hasta kodu kullanılarak kaydedildi. Tüm hastaların MR elastografi çekim tarihi, yaşı, cinsiyeti, MR görüntülemesinden sonra en fazla bir ayı geçmeden bakılmış biyokimya değerleri (total/indirekt bilirubin, total protein, albümin, ALT, AST, ALP, GGT, trombosit, beyaz küre), beden kitle endeksi, boy ve vücut ağırlığı Z skoru not edildi.

Kistik fibrozis (KF)'li 51 hastaların tamamında bunlara ek olarak tanı yaşı, tanı anındaki ter testi, semptomları, MR elastografinin elde edildiği gün içerisinde yapılan fizik muayene bulguları, kullandıkları ilaçlar (formül mama, pulmozym, kreon, vitamin, insülin, tuz, inhaler bronkodilatör), MR elastografi elde edilmesinden sonra en fazla 6 ay içerisinde elde yapılmış ultrasonografi bulguları not edildi.

Ayrıca KF'li hasta grubunda varsa genetik mutasyon sonuçları, lipaz, pankreatik amilaz, son bir yıl içerisinde bakılmış doku transglutaminaz IgA seviyesi, herhangi bir zamanda bakılmış IgA seviyeleri not edildi.

3.5. MR Elastografinin Yorumlanması

Normal karaciğer parankim sertliği MR elastogramlardan yapılan ölçümlerde 2-2,4 kPa arasında değişmektedir. Karaciğer parankim sertliği değerlendirme aralıkları sırasıyla; <2,5 kPa: normal; 2,5-3 kPa: normal-kronik inflamasyon; 3-3,5 kPa: evre 1-2 fibrozis; 3,5-4 kPa: evre 2-3 fibrozis; 4-5 kPa: evre 4 fibrozis olarak yapıldı (32,33). MR spektroskopide >5: hepatosteatoz olarak değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Metot

Verilerin analizi SPSS 11.5 programında yapılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategoriler arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare ve Fisher exact testleri kullanılmıştır. İki nicel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonu

Yaşları 59-212 ay arasından değişen 47 erkek (%62,7), 28 (%37,3) kız olgu, toplamda 75 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların MR çekildiği dönemdeki yaş ortalamaları $140,68 \pm 37,04$ ay idi. Toplam 51 (%68,0) KF'li hasta (32 erkek, 19 kız, yaş ortalaması $144,16 \pm 39,79$ ay, yaş aralığı 59-212 ay) ve 24 (%32,0) olgu kontrol grubunda (15 erkek, 9 kız, yaş ortalaması $133,29 \pm 29,80$, yaş aralığı 78-196 ay) bulunmaktaydı. KF'li hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş dağılımında anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla; $P=0,984$ ve $P=0,239$). KF'li hastalarda vücut ağırlığı, boy, VKİ Z skoru kontrol grubuna göre daha düşüktü (Sırasıyla $P=0,001$, $P<0,001$ ve $P=0,006$). Hasta ve kontrol grubuna ait genel bilgiler Tablo 4.1.1'de verildi.

Tablo 4.1.1. Hasta ve kontrol grubuna ait genel bilgiler

Değişkenler		KF Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Cinsiyet, n (%)	Erkek	32 (62,7)	15 (62,5)	0,984 ^a
	Kız	19 (37,3)	9 (37,5)	
Yaş (ay)	Ortalama \pm SS	$144,16 \pm 39,79$	$133,29 \pm 29,80$	0,239 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	151,00 (59,00-212,00)	134,00 (78,00-196,00)	
Vücut Ağırlığı Z Skoru	Ortalama \pm SS	$-1,03 \pm 1,57$	$0,57 \pm 0,96$	$<0,001^c$
	Ortanca (Min-Maks)	-1,22 (-4,58-2,76)	0,50 (-1,43-2,64)	
Boy Z Skoru	Ortalama \pm SS	$-1,17 \pm 1,20$	$0,25 \pm 1,00$	$<0,001^b$
	Ortanca (Min-Maks)	-1,42 (-3,76-1,89)	0,22 (-1,57-2,04)	
VKİ Z Skoru	Ortalama \pm SS	$-0,55 \pm 1,43$	$0,48 \pm 1,13$	0,006 ^c
	Ortanca (Min-Maks)	-0,56 (-3,51-3,14)	-0,03 (-0,93-2,57)	

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Ki-kare testi, b: Student's t testi, c: Mann-Whitney U testi, VKİ: Vücut kitle indeksi

4.2. Hasta ve Kontrol Grubu Verilerinin Karşılaştırılması

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde KF'li hastalar ve kontrol grubunun ALT, GGT, albumin, beyaz küre, MR elastografi ortalama değerleri, MR karaciğer yağ fraksiyonu ve ALT, AST, GGT, MR elastografinin kategorik hallerinin istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $P=0,007$, $P=0,003$, $P<0,001$, $P=0,037$, $P=0,003$, $P=0,032$, $P=0,019$, $P=0,006$, $P=0,004$ ve $P=0,004$) (Resim 4.2.1 ve 4.2.2). KF'li hastalarda ALT, GGT, beyaz küre, MR elastografi ortalama değerlerinin ve MR karaciğer yağ fraksiyonu değerlerinin daha yüksek, albümin değerinin ise daha düşük olduğu tespit edildi.

AST, ALP, total ve direkt bilirubin, total protein, hemoglobin, trombosit ortalama değerleri ile trombosit, MR yağ yüzdesi kategorik sınıflamalarında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.1. KF'li hasta ve kontrol grupları arası verilerin karşılaştırması

Değişkenler		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
ALT	Ortalama±SS	30,94±26,33	17,88±6,22	0,007 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	23,00 (8,00-148,00)	15,50 (11,00-30,00)	
AST	Ortalama±SS	32,53±17,68	25,08±6,68	0,074 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	29,00 (11,00-94,00)	23,00 (16,00-43,00)	
GGT	Ortalama±SS	23,82±14,95	14,58±3,74	0,003 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	18,00 (9,00-65,00)	14,00 (8,00-25,00)	
ALP	Ortalama±SS	243,27±94,74	200,42±72,93	0,054 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	235,00 (81,00-571,00)	183,50 (87,00-356,00)	
Total Bilirubin	Ortalama±SS	0,55±0,35	0,56±0,17	0,066 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	0,43 (0,21-1,83)	0,56 (0,24-1,00)	
Direkt Bilirubin	Ortalama±SS	0,13±0,11	0,12±0,03	0,237 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	0,10 (0,04-0,71)	0,12 (0,06-0,19)	
Albumin	Ortalama±SS	4,15±0,33	4,58±0,20	<0,001 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	4,15 (3,19-4,78)	4,58 (4,14-4,99)	
Total Protein	Ortalama±SS	7,30±0,52	7,53±0,43	0,061 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	7,28 (6,21-8,59)	7,52 (6,48-8,47)	

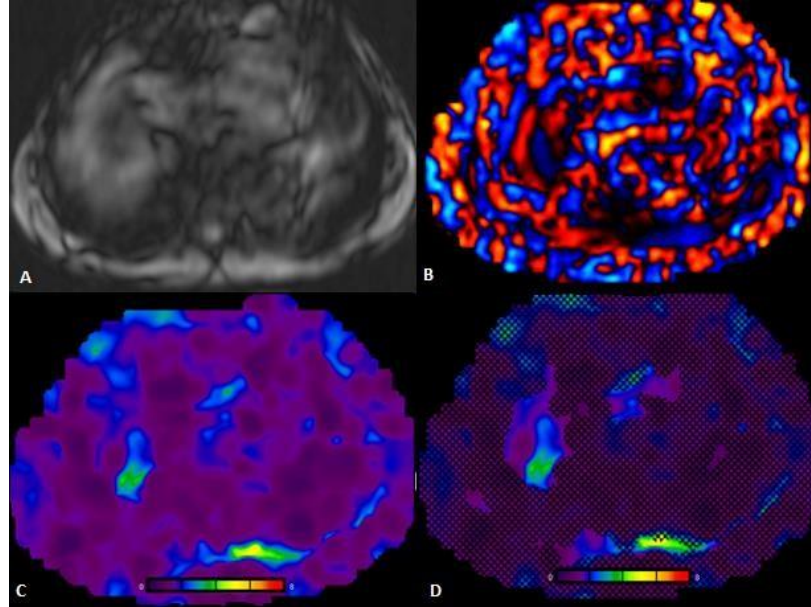
SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Mann-Whitney U testi, b: Student-t testi, c: Ki-kare testi, d: Fisher-exact testi

Tablo 4.2.1.(Devam) KF'li hasta ve kontrol grupları arası verilerin karşılaştırması

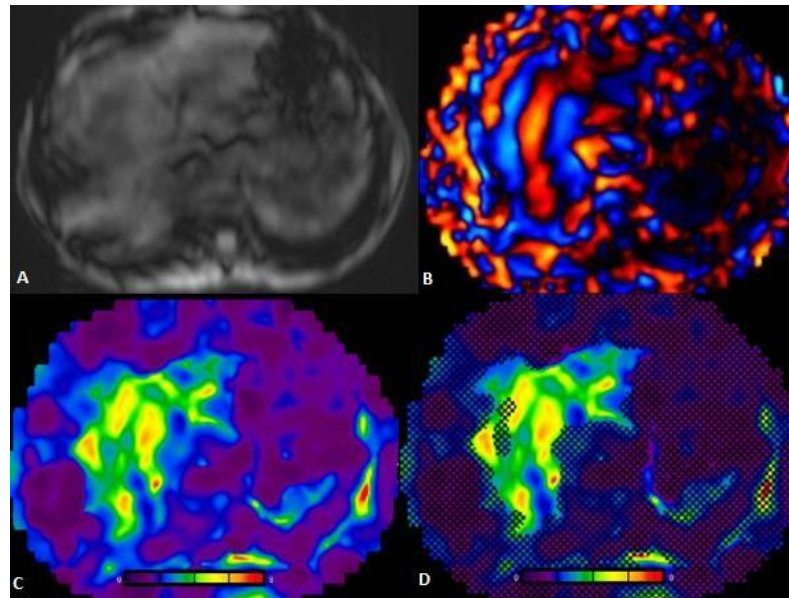
Değişkenler		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Beyaz Küre	Ortalama±SS	8,16±2,35	7,05±1,52	0,037 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	7,70 (4,10-16,00)	7,15 (4,20-10,90)	
Trombosit	Ortalama±SS	303,24±94,81	339,08±84,56	0,119 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	300,00 (101,00-557,00)	332,00 (202,00-561,00)	
Karaciğer Yağ Fraksiyonu	Ortalama±SS	8,29±10,18	3,52±1,66	0,032 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	4,40 (1,50-48,8)	3,15 (1,10-7,70)	
MR Elastografi	Ortalama±SS	2,57±0,75	2,16±0,29	0,003 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	2,40 (1,73-5,86)	2,10 (1,70-2,90)	
Hemoglobin	Ortalama±SS	13,78±1,32	13,60±1,27	0,587 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	13,90 (10,30-16,40)	13,45 (11,40-16,40)	
ALT	Normal	31 (60,8)	21 (87,5)	0,019 ^c
	Yüksek	20 (39,2)	3 (12,5)	
AST	Normal	31 (60,8)	22 (91,7)	0,006 ^c
	Yüksek	20 (39,2)	2 (8,3)	
GGT	Normal	33 (64,7)	23 (95,8)	0,004 ^c
	Yüksek	18 (35,3)	1 (4,2)	
Trombosit	Düşük	5 (9,8)	0 (0,0)	0,170 ^d
	Normal	46 (90,2)	24 (100,0)	
Karaciğer Yağ Fraksiyonu	Normal	31 (60,8)	20 (83,3)	0,051 ^c
	Yüksek	20 (39,2)	4 (16,7)	
MR Elastografi	<2,5	27 (52,9)	21 (87,5)	0,004 ^c
	≥2,5	24 (47,1)	3 (12,5)	

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Mann-Whitney U testi, b: Student-t testi, c:

Ki-kare testi, d: Fisher-exact testi



Resim 4.2.1. 8 yaş erkek, kontrol grubu hastası. Tüm üretici firmalar, standart 0-8 kPa renk skalası kullanılarak elde edilen elastogramı ticari olarak sunmaktadır. **(A)** Aksiyel magnitud görüntüsü, **(B)** aksiyel dalga haritası, **(C)** elastogram ve **(D)** güvenilirlik haritası. Karaciğer sertliği 1.90 kPa olarak ölçüldü (normal <2.5 kPa).



Resim 4.2.2. 12 yaş 8 aylık erkek, kistik fibrozis hastası. Tüm üretici firmalar, standart 0-8 kPa renk skalası kullanılarak elde edilen elastogramı ticari olarak sunmaktadır. **(A)** Aksiyel magnitud görüntüsü, **(B)** aksiyel dalga haritası, **(C)** elastogram ve **(D)** güvenilirlik haritası. Elastogram ve güvenilirlik haritasında karaciğer sertliğindeki artış görülüyor, karaciğer sertliği 3.2 kPa olarak ölçüldü.

4.3. KF'li Hastalarda Tanı Anında Genel Veriler ve Semptomlar

KF'li hastalarda tanı yaşı ortalaması $19,57 \pm 40,92$ ay, tanıda ter testi ortalaması $91,60 \pm 27,69$ idi. Yenidoğan taraması ile tanı alan hasta sayısı 1 (%2,0), kolestaz ile başvuran hasta sayısı 4 (%7,8), akciğer enfeksiyonu ile başvuran hasta sayısı 30 (%58,8), mekonyum ileusu olan hasta sayısı 5 (%9,8), Psödo-Bartter Sendromu ile başvuran hasta sayısı 10 (%19,6), kronik ishal olan hasta sayısı ise 22 (%43,1) idi. 23 (%45,1) KF'li hastada tanı anında malnutrisyon mevcuttu (Tablo 4.3.1).

Tablo 4.3.1. KF'li hasta grubunda tanı anındaki genel bilgiler

Değişkenler		
Tanı Yaşı	Ortalama \pm SS	19,57 \pm 40,92
	Ortanca (Min-Maks)	3,00 (0,00-192,00)
Tanıda Ter Testi	Ortalama \pm SS	91,60 \pm 27,69
	Ortanca (Min-Maks)	92,00 (31,00-165,00)
Yenidoğan Tarama n (%)	Yok	50 (98,0)
	Var	1 (2,0)
Kolestaz n (%)	Yok	47 (92,2)
	Var	4 (7,8)
Kronik İshal n (%)	Yok	29 (56,9)
	Var	22 (43,1)
Malnütrisyon n (%)	Yok	28 (54,9)
	Var	23 (45,1)
Akciğer Enfeksiyonu n (%)	Yok	21 (41,2)
	Var	30 (58,8)
Mekonyum İleusu n (%)	Yok	46 (90,2)
	Var	5 (9,8)
Psödo-Bartter Sendromu n (%)	Yok	41 (80,4)
	Var	10 (19,6)

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

4.4. KF'li Hastaların Alt Grupları Hakkında Genel Bilgiler

KF'li hastaların 49'unda (%96,1) pankreas ilişkili hastalık, 27'sinde (%52,9) KFKİKH, 21'inde (%41,2) KF ilişkili safra yolları hastalığı, 20'sinde (%39,2) malnütrisyon, 16'sında (%31,4) US'ye göre karaciğerde yağlanma, 14'ünde (%27,5) kronik karaciğer hastalığı, 12'sinde (%23,5) KF endokrinolojik hastalık ve 2'sinde (%3,9) KF ilişkili intestinal hastalık görülmüştür (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1. KF hastalarının alt grupları

Değişkenler		
Kronik Karaciğer Hastalığı n (%)	Yok	37 (72,5)
	Var	14 (27,5)
Karaciğerde Yağlanma (US'ye göre), n (%)	Yok	35 (68,6)
	Var	16 (31,4)
KF ilişkili Safra Yolları Hastalığı, n (%)	Yok	30 (58,8)
	Var	21 (41,2)
Malnütrisyon, n (%)	Yok	31 (60,8)
	Var	20 (39,2)
Pankreas ilişkili Hastalık, n (%)	Yok	2 (3,9)
	Var	49 (96,1)
KF ilişkili İntestinal Hastalık, n (%)	Yok	49 (96,1)
	Var	2 (3,9)
Kistik Fibrozis ilişkili Karaciğer Hastalığı, n (%)	Yok	24 (47,1)
	Var	27 (52,9)
KF Endokrinolojik Hastalık, n (%)	Yok	39 (76,5)
	Var	12 (23,5)

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

4.5. KF'li Hastaların Bilgilerinin Kendi İçerisinde Karşılaştırılması

4.5.1. MR Elastografinin Nicel Olarak Diğer Değişkenlerle Karşılaştırılması

Kistik fibrozis (KF)'li hastalarından, kronik karaciğer hastalığı ve KF ilişkili safra yolları hastalığı olanları MR elastografi değerleri, kronik karaciğer hastalığı ve KF ilişkili safra yolları hastalığı olmayan KF hastalarına göre anlamlı yüksek bulundu (Sırasıyla; P=0,007, P=0,004). ALT ve GGT'si normalden yüksek olan KF'li hastalarının MR elastografi değerleri ALT ve GGT'si normal sınırlarda olan KF hastalarına göre yüksek bulundu (sırasıyla; P=0,004, P<0,001). Trombosit sayısı normalden düşük olan KF'li

hastalarının MR elastografi değerleri trombosit sayısı normal olan KF hastalarına göre anlamlı yüksektir ($P<0,001$). KF'li hastardaki diğer alt grupların dağılımı, ursodeoksikolik asit ve enteral ürün kullanıp kullanmadığı, AST, vitamin A, vitamin E, vitamin D değerleri ile MR elastografi değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5.1.1).

Tablo 4.5.1.1. MR elastografi nicel olarak alındığında karşılaştırmalar

Değişkenler		MR Elastografi		P değeri
		Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Malnutrisyon	Yok	2,42±0,46	2,37 (1,73-3,50)	0,132 ^a
	Var	2,81±1,03	2,50 (1,94-5,86)	
Kronik Karaciğer Hastalığı	Yok	2,36±0,36	2,32 (1,73-3,12)	0,007 ^a
	Var	3,14±1,16	2,96 (2,00-5,86)	
KF ilişkili Safra Yolları Hastalığı	Yok	2,31±0,31	2,25 (1,73-2,87)	0,004 ^a
	Var	2,95±1,01	2,64 (1,85-5,86)	
KFİKH	Yok	2,41±0,42	2,39 (1,93-3,50)	0,308 ^a
	Var	2,71±0,94	2,50 (1,73-5,86)	
Ursodeoksikolik asit	Yok	2,51±0,71	2,39 (1,93-5,86)	0,441 ^a
	Var	2,68±0,83	2,50 (1,73-5,40)	
Enteral Ürün	Yok	2,51±0,96	2,20 (1,93-5,86)	0,120 ^a
	Var	2,60±0,65	2,50 (1,73-5,40)	
ALT	Normal	2,40±0,41	2,37 (1,73-3,32)	0,004 ^a
	Yüksek	2,84±1,05	2,50 (2,00-5,86)	
AST	Normal	2,49±0,41	2,41 (1,73-3,50)	0,604 ^a
	Yüksek	2,70±1,09	2,20 (1,85-5,86)	
GGT	Normal	2,31±0,31	2,30 (1,73-2,87)	<0,001 ^a
	Yüksek	3,05±1,05	3,00 (1,94-5,86)	
A Vitamini	Düşük	2,93±1,25	2,40 (1,85-5,86)	0,506 ^a
	Normal	2,44±0,40	2,40 (1,73-3,20)	
E Vitamini	Düşük	2,87±1,49	2,40 (1,85-5,86)	0,921 ^a
	Normal	2,53±0,62	2,40 (1,73-5,40)	
D Vitamini	Düşük	2,42±0,37	2,40 (1,93-3,20)	0,546 ^a
	Normal	2,67±0,90	2,45 (1,73-5,86)	
Trombosit	Düşük	4,21±1,30	3,50 (3,12-5,86)	<0,001 ^a
	Normal	2,39±0,38	2,34 (1,73-3,32)	

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Mann Whitney U testi, KFİKH: Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı

MR Elastografi ile GGT arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($R=0,369$ ve $P=0,008$). MR Elastografi değeri arttıkça GGT değeri de artmaktadır. Diğer değişkenlerle anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.5.1.2).

Tablo 4.5.1.2. MR elastografi ile nicel değişkenlerin ilişkisi

Değişkenler	MR Elastografi	
	Korelasyon Katsayısı	P değeri
ALT	0,059	0,683
AST	-0,001	0,995
GGT	0,369	0,008
Trombosit	-0,237	0,094
Kreon Dozu	0,172	0,241

Spearman Korelasyon testi

4.5.2. MR Elastografinin Diğer Değişkenlerle Nitel Olarak Kıyaslanması

Kistik fibrozis (KF) hastalarının MR elastografi değerlerinin $<2,5$ kPa ve $\geq 2,5$ kPa olmasına göre iki gruba ayrılmıştır. MR elastografi değerinin normalden yüksek olmasıyla, KF ilişkili safra yolları hastalığı, GGT ve trombosit değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla; $P=0,019$, $P=0,038$ ve $P=0,018$). KF ilişkili safra yolları hastalığı olan KF'li hastaların %33,3'ünde MR elastografi değeri 2,5 kPa'dan küçükken, %66,7'sinde ise bu değer 2,5 kPa ve daha büyüktür. GGT değeri yüksek olan KF'li hastaların %33,3'ünde MR elastografi değeri 2,5 kPa'dan küçükken, %66,7'sinde ise bu değer 2,5 kPa ve daha büyüktür. Trombosit değeri düşük olan KF'li hastaların hiçbirinin MR elastografi değeri 2,5 kPa'dan küçük değilken, trombosit değeri yüksek olan hastaların ise %58,7'sinin MR elastografi değeri 2,5 kPa'dan küçük, %41,3'ünün MR elastografi değeri 2,5 kPa ve daha büyük olarak bulundu.

Tablo 4.5.2.1. Nitel MR elastografi ile diğer nitel değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler		MR Elastografi				P değeri
		<2,5		≥2,5		
		n	%	n	%	
Kronik Karaciğer Hastalığı	Yok	22	59,5	15	40,5	0,129 ^a
	Var	5	35,7	9	64,3	
KF ilişkili Safra Yolları Hastalığı	Yok	20	66,7	10	33,3	0,019 ^a
	Var	7	33,3	14	66,7	
Malnütrisyon	Yok	18	58,1	13	41,9	0,361 ^a
	Var	9	45,0	11	55,0	
KFİKH	Yok	14	58,3	10	41,7	0,467 ^a
	Var	13	48,1	14	51,9	
Ursodeoksikolik Asit	Yok	18	56,3	14	43,7	0,539 ^a
	Var	9	47,4	10	52,6	
ALT	Normal	19	61,3	12	38,7	0,137 ^a
	Yüksek	8	40,0	12	60,0	
AST	Normal	16	51,6	15	48,4	0,813 ^a
	Yüksek	11	55,0	9	45,0	
GGT	Normal	21	63,6	12	36,4	0,038 ^a
	Yüksek	6	33,3	12	66,7	
A Vitamini	Düşük	7	50,0	7	50,0	0,796 ^a
	Normal	20	54,1	17	45,9	
E Vitamini	Düşük	3	50,0	3	50,0	1,000 ^b
	Normal	24	53,3	21	46,7	
D Vitamini	Düşük	11	57,9	8	42,1	0,585 ^a
	Normal	16	50,0	16	50,0	
Trombosit	Düşük	0	0,0	5	100,0	0,018 ^b
	Normal	27	58,7	19	41,3	

a: Ki-kare testi, b: Fisher exact testi, KFİKH: Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı

4.6. KF'li Hastalarda Karaciğer Yağ Fraksiyonu ve Diğer Değişkenlerin Nitel Karşılaştırılması

Ursodeoksikolik asit kullanan ve ALT'si yüksek olan KF hastalarında karaciğer yağ fraksiyonu yüksek bulundu (sırasıyla; P=0,001 ve P=0,002). Ursodeoksikolik asit kullanan KF'li hastalarının %31,6'sının karaciğer yağ fraksiyonu değeri normal iken, %68,4'ünün ise karaciğer yağ fraksiyonu değeri yüksektir. ALT değeri yüksek olan KF hastalarının %35'inde karaciğer yağ fraksiyonu değeri normal iken, %65'inde ise karaciğer yağ fraksiyonu değeri yüksek bulundu. Karaciğer yağ fraksiyonu ile diğer değişkenler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6.1).

Tablo 4.6.1. MR yağlanma yüzdesi ile diğer nitel değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler		MR Yağlanma Yüzdesi				P değeri
		Normal		Yüksek		
		n	%	n	%	
Kronik Karaciğer Hastalığı	Yok	21	56,8	16	43,2	0,338 ^a
	Var	10	71,4	4	28,6	
KF ilişkili Safra Yolları Hastalığı	Yok	20	66,7	10	33,3	0,304 ^a
	Var	11	52,4	10	47,6	
Malnütrisyon	Yok	18	58,1	13	41,9	0,620 ^a
	Var	13	65,0	7	35,0	
KFİKH	Yok	17	70,8	7	29,2	0,166 ^a
	Var	14	51,9	13	48,1	
Ursodeoksikolik asit	Yok	25	78,1	7	21,9	0,001 ^a
	Var	6	31,6	13	68,4	
ALT	Normal	24	77,4	7	22,6	0,002 ^a
	Yüksek	7	35,0	13	65,0	
AST	Normal	22	71,0	9	29,0	0,064 ^a
	Yüksek	9	45,0	11	55,0	

Tablo 4.6.1.(Devam) MR yağlanma yüzdesi ile diğer nitel değişkenlerin karşılaştırılması

GGT	Normal	21	63,6	12	36,4	0,572 ^a
	Yüksek	10	55,6	8	44,4	
A Vitamini	Düşük	7	50,0	7	50,0	0,332 ^a
	Normal	24	64,9	13	35,1	
E Vitamini	Düşük	4	66,7	2	33,3	1,000 ^b
	Normal	27	60,0	18	40,0	
D Vitamini	Düşük	13	68,4	6	31,6	0,389 ^a
	Normal	18	56,3	14	43,8	
Trombosit	Düşük	4	80,0	1	20,0	0,636 ^b
	Normal	27	58,7	19	41,3	
MR Elastografi	<2,5	17	63,0	10	37,0	0,735 ^a
	≥2,5	14	58,3	10	41,7	

a: Ki-kare testi, b: Fisher exact testi, KFİKH: Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada, KF'li hastalarda karaciğer tutulumunun saptanmasında MR elastografi tekniğinin etkinliğini araştırdık. KF'li hastalarda karaciğer sertlik değerleri, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek çıktı ($P=0,003$). KF'li hastalarda ALT, GGT ve MR görüntülemesinde karaciğer yağ fraksiyonu, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktı (sırasıyla $P=0,007$, $P=0,003$, $P=0,032$). Ayrıca KF'li hastaların içerisinde kronik karaciğer hastalığı olan grubun MR elastografi değerleri kronik karaciğer hastalığı olmayan gruba göre anlamlı yüksek çıktı ($P=0,007$). KF hasta grubunda safra yolları ilişkili hastalığı olanlar ile olmayanlar arasında MR elastografi değerleri anlamlı farklı bulundu ($P=0,004$). KF hastalarında GGT değeri ile MR elastografi değeri arasında orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon bulundu ($R=0,369$, $P=0,008$). KF hastalarında, GGT değeri normalin ($>22U/L$) üstünde olanların MR elastografi değerleri, GGT değeri normal olanlara göre anlamlı yüksek bulundu ($P<0,001$). Ayrıca çalışmamızda, karaciğer fonksiyon bozukluğu hakkında bilgi veren trombosit değerleri ile MR elastografi değerlerini karşılaştırdık. Hasta grubunda trombosit değeri normalden düşük (<180.000) olanların MR elastografi değerleri, trombosit değeri normal sınırlarda olanlara göre anlamlı yüksek bulundu ($P<0,001$). Çalışmamız, literatür tarama sonuçlarından elde edilen verilere göre, bildiğimiz kadarıyla, prospektif olarak KF çocuk hastalarında karaciğer tutulumunu MR elastografi ile gösteren ilk ve tek çalışmadır.

Hepatobiliyer komplikasyonlar, KF'li hastalarda günümüzde en sık 3. mortalite nedenidir. Hepatobiliyer komplikasyonların gelişmesinde, küçük safra yollarını oklüde eden safra, kolanjiyositlere zarar vermekte, safra yolu proliferasyonuna, periduktal inflamasyon ve sonrasında periportal fibrozise neden olmaktadır. Hepatik yıldız hücrelerin aktive olması ve safra kanalı epitelinde salınan sitokinlerin de etkisiyle yıllar içerisinde siroza kadar ilerleyen bir hastalık seyri oluşur (6,34). KFİKH hiç bir klinik bulgu vermeden direkt sirozla gelebilir. Günümüzde KFİKH olan hastalarda ursodeoksikolik asit tedavisinin karaciğer enzimleri ve hepatobiliyer komplikasyonları azaltmada etkin olduğu bilinmektedir (35). Toledano ve arkadaşları, ursodeoksikolik

asitin non-sirotik KFKH'lı hastalarda sağkalım süresini uzattığını, bununla birlikte sirotik KFKH'lı hastalarda sağkalım üzerine olumlu bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (36). Bu yüzden, KFKH tanısını erken koymak progresyonu yavaşlatmak ve sağkalımı artırmak için önemlidir.

Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı (KFKH) tanısı için klinikte en çok kullanılan model/yöntemlerden biri, Colombo ve arkadaşlarının önerdiği modeldir. Bu modelde; pozitif karaciğer histolojisi ya da ultrasonografik olarak teyit edilmiş hepatomegali, normalden yüksek iki karaciğer enzim seviyesi (ALT, AST veya GGT) ve ultrasonografide hepatomegali dışı anormallikler (heterojen ekojenite, nodülarite, düzensiz kontur, splenomegali) durumlarından en az iki tanesinin olması gereklidir. Bunun gibi birçok model/yöntem tanımlanmış olup hepsinin tanı koyma performansı geliştirilme aşamasındadır. Henüz hiçbir model/yöntem, KFKH tanısı için klinikte altın standart değildir (37,38,39).

Karaciğer fibrozisinin derecesinin belirlenmesinde biyopsi altın standarttır. Bununla birlikte invazif olması ve potansiyel yan etkileri en önemli dezavantajdır. Biyopside ağrı ve kanama riski, ayrıca çok düşük de olsa ölümcül kanama riski vardır (39). Ayrıca karaciğer biyopsisi ile sadece karaciğerin 50.000'de 1'i örneklenebilmektedir (40). Biyopsinin diğer bir dezavantajı da fibrozisin dinamik bir süreç olması sebebiyle biyopsinin birden fazla kez tekrarlanma gerekliliğidir. Kronik karaciğer hastalığında verilen tedavinin, fibrozisi yavaşlattığı, bazı olgularda fibrozis ve/veya sirozu durdurduğu literatürde belirtilmiştir (41).

MR elastografi karaciğer fibrozisinin tespit ve evrelendirilmesinde en iyi non-invazif tanı aracı olarak kabul edilir. Venkatesh ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada, yetişkin gruptaki 32 kronik hepatit B hastasında biyopsi ile MR elastografi sonuçlarının karşılaştırılmasında, biyopsi ve MR elastografi sonuçları birbiriyle uyumlu çıkmıştır (42). İnvazif olmayan bir teknik olması MR elastografinin en önemli avantajı sayılabilir. Ayrıca MR elastografi ile biyopsiden çok daha fazla hacimde karaciğer parankimi değerlendirilebilir (43). MR elastografi ile ilgili yetişkin hasta çalışmaları,

çocuk hasta çalışmalarına göre daha fazladır. Ayrıca az sayıda bulunan çocuk karaciğer MR elastografi çalışmalarının sonuçları arasında çelişkiler bulunmaktadır. Etchell ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada, sağlıklı çocuk popülasyonunda yetişkin popülasyona göre daha düşük MR elastografi değerleri bulunmuştur (44). Sawh ve arkadaşları ise sağlıklı çocuk popülasyonunun MR elastografi değerini, yetişkin popülasyona göre yüksek bulmuştur (45). En güncel çalışma olan Trout ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada ise sağlıklı çocuk ve yetişkin popülasyonunun MR elastografi değerleri benzer bulunmuştur. Ayrıca Trout ve arkadaşları sağlıklı çocuk popülasyonda yaş, cinsiyet ve vücut kitle endeksleri ile MR elastografi değerinin ilişkisiz olduğunu göstermiştir (46). Bütün bu bilgiler ışığında MR elastografi, karaciğer fibrozisinin tespitinde biyopsinin yerini henüz alamamakla birlikte günümüzde karaciğer fibrozisini gösteren en önemli non-invazif yöntem olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda MR elastografi ile KF'li çocuk hasta grubunda kontrol grubuna göre karaciğer sertliğinin anlamlı artış gösterdiğini saptadık ($P=0,003$). Bugüne kadar literatürde KF'li hastalarda, karaciğer sertliğini göstermek için yapılan çalışmaların büyük kısmı shear wave elastografi ve transient elastografi gibi ultrasonografik yöntemlerin kullanıldığı çalışmalardır. Menten ve arkadaşlarının yaptığı hem çocuk hem de erişkin yaş gruplarından KF hastalarında yapılan çalışmada, transient elastografi ile karaciğerin sertliği hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (47). Kitson ve arkadaşları, transient elastografi ile yetişkin hastalarda yaptıkları çalışmada karaciğer sertliğini, KFİKH olan KF'li hastalar ile KFİKH olmayan KF'li hastalar arasında farklı bulmuşlardır (48). Calvopina ve arkadaşları, shear wave elastografi ile çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada KFİKH'sı olan KF'li hastalar, KFİKH'sı olmayan KF'li hastalar ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere sınıflandırdıkları üç hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulmuşlardır (49). Dana ve arkadaşları da transient elastografi, shear wave elastografi ve MR elastografinin KFİKH tanısında başarılı yöntemler olduklarını belirtmişlerdir (50). Bizim çalışmamızda da MR elastografi ile KF'li hastalar ve kontrol grubu arasında daha önce yapılmış ultrasonografi elastografi çalışmalarına benzer sonuçlar elde edildi.

Farklı olarak bizim çalışmamızda, KFKH olan KF'li hastalar ile KFKH'sı olmayan KF'li hasta grubu arasında MR elastografi değerlerinde anlamlı farklılık izlenmedi. Bununla birlikte kronik karaciğer hastalığı olan KF'li hasta grubunda MR elastografi değerleri, kronik karaciğer hastalığı olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu. Hepatosteatoz, KFKH'nın bir alt grubunu oluşturmaktadır. KF'li hastalarda hafif dereceli hepatosteatoz görülme sıklığının %10-70 arasında olabileceği literatürde belirtilmiştir (51). Bizim çalışmamızda, KF'li hasta grubu (medyan: %4,4) ile kontrol grubu (medyan: %3.15) arasında yağlanma oranlarında anlamlı farklılık saptandı (P=0.032).

Bununla birlikte kronik karaciğer hastalığı olan KF'li hastalarda olmayanlara göre ve KFKH'sı olan hastalarda olmayanlara göre karaciğer yağ fraksiyonu istatistiksel olarak anlamlı değildi. KFKH çok geniş bir terim olup KF'li hastalarda fibrozis patogenezinde rol almadığı düşünülen hepatosteatozu da kapsamaktadır. Bu sebeple KFKH olan KF'li hastalar ile olmayanlar arasında MR elastografide anlamlı fark çıkmamış olabilir. KF'li hastalarda hepatobiliyer tutulumda en önemli mortalite nedeni ise fibrozis ve buna bağlı komplikasyonlardır. KF'li hastalarda alt grup olarak aldığımız kronik karaciğer hastalığı olan KF'li hastalar KFKH grubuna göre fibrozis patogenezi ile giden komplikasyonları daha homojen yansıtmaktadır. Bu yüzden bizce KFKH tanı kriterlerinden, mortalitesinin daha iyi değerlendirilmesi için, hepatosteatozun çıkarılması ya da hepatosteatozu içermeyen tanı kriterleri ile yeniden tanımlanması, yapılacak geniş çalışmalarla değerlendirilebilir.

Kistik fibrozis (KF)'li hastalarda MR'da karaciğer yağ fraksiyonu ile MR elastografi arasında anlamlı ilişki çıkmadı. Bu bulgu da KF'li hastalarda hepatosteatozun fibrozis patogenezinde rol almadığı hipotezini desteklemektedir (4).

Karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer fibrozisini göstermekte düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olup histopatolojik bulgularla çok korele değildir. Daha çok AST, ALT, GGT ve ALP'nin aralıklı yükselmesi ile klinikte anlamlı kabul edilir. Sirotik

KF'li hastalarda normal sınırlarda karaciğer fonksiyon testleri az rastlanır bir durum değildir (4). Woodruff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek AST ve GGT'nin ilerlemiş karaciğer hastalığı için bir marker olabileceği gösterilmiştir (52). Bizim çalışmamızda KF'li hastalarda kontrol grubuna göre GGT anlamlı yüksek çıkmış olup KF'li hasta içerisinde GGT'si daha yüksek olanlarda MR elastografi değerleri de daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $P=0,003$ ve $P=0,008$). Bizim çalışmamızda KF'li hastalarda kontrol grubuna göre ALT ve GGT anlamlı derecede yüksek iken AST yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $P=0,007$ ve $P=0,074$).

Kistik fibrozis (KF) hastalarında kronik karaciğer hastalığına ikincil hipersplenizm sonucu trombositopeni gelişebilmektedir (6). Bizim çalışmamızda KF'li hastalarda MR elastografi ile trombosit değeri normalden ($<180 \times 10^3/\mu\text{l}$) düşük olanların MR elastografi değerleri trombosit sayısı normal sınırlarda olan KF'li hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($P<0,001$). Trombosit değeri düşük olan hiçbir hastanın MR elastografi değeri 2,5 kPa'dan küçük değildi. Bu sonuç, klinikte KF hastalarında karaciğer etkileniminin, trombosit değerlerinin takibi ile yapılabilirliği hakkında çok değerli bilgiler vermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hasta sayısının az olması sonuçların genellenebilmesini önlemektedir. Çalışmamıza MR çekimi esnasında, nefes komutlarına uyabilecek ve anestezi verilmeden hareketsiz durabilecek yaş grubundaki (≥ 5 yaş) çocuk hastalar alınmış olup daha küçük yaşta çocuklar dahil edilmedi. MR elastografi skalasındaki beş farklı gruba hastalarımız dağıtıldığında her örneklem küçük kaldı. İstatistiksel olarak MR elastografide fibrozis alt gruplarında örneklemelerin küçüklüğü nedeniyle karşılaştırma yapılamadı. Ayrıca fibrozis için altın standart olan biyopsi bu hastalara yapılmadı. Daha fazla sayıda KF hastası ile yapılacak prospektif çalışmalar, MR elastografi ile KF hastalarının karaciğer tutulumu arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilecektir.

6. SONUÇ

- KF'li çocuk hastalarda, karaciğer ortalama sertlik değerleri, normal çocuklara göre anlamlı derecede yüksektir. KF hastalarının içerisinde kronik karaciğer hastalığı olan grubun MR elastografi değerleri kronik karaciğer hastalığı olmayan gruba göre anlamlı yüksektir.
- Hastaların GGT değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olup MR elastografi değerleri de istatistiksel olarak GGT ile pozitif korelasyon göstermektedir.
- ALT ve GGT'si normalden yüksek olan KF'li hastalarının MR elastografi değerleri ALT ve GGT'si normal sınırlarda olan KF hastalarına göre yüksek bulundu.
- KF'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında yağlanma oranlarında anlamlı farklılık saptandı.
- Hasta grubu içerisinde (karaciğer fonksiyonunu gösteren) trombosit değeri <180.000 μ l olanlarla >180.000 μ l olanların MR elastografi değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu.
- KF hastalarında karaciğer tutulumunun, karaciğer MR elastografi yöntemi ile erken dönemde non-invazif olarak değerlendirilmesi bu hastaların tanı ve takiplerinde ümit vaat edicidir.

7. KAYNAKLAR

1. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Anim Models Exp Med.* 2021;4:220–232.
2. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 263-277.
3. Hayes D Jr, Krishnamurthy R, Hu HH. Magnetic resonance elastography demonstrates elevated liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2018;17:e54–e56.
4. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros.* 2011;10:S29–S36.
5. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, and Davies JC. Cystic Fibrosis. *Lancet.* 2021;397 (10290), 2195–2211.
6. Egan ME, Schechter MS, Voynow JA. Cystic Fibrosis. Kliegman R, St. Geme JW. *Nelson textbook of pediatrics.* 21th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
7. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the *CFTR* Gene Discovery. *Genes.* 2020;11(6):589.
8. Gürson CT, Sertel H, Gürkan M, Pala S. Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. *Helv Paediatr Acta* 1973; 28: 165–74.
9. Navarro S. Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(1):36-42.
10. Boat TF, Cheng PW. Epithelial cell dysfunction in cystic fibrosis: implications for airways disease. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;363:25-30.
11. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J.* 2004;23(1):146-58.
12. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16 Suppl 2:S50-S61.
13. Katkin JP., Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. 2022 [Erişim Tarihi 02 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
14. 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.
15. Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD001915.

16. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):475-82.
17. McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(10):583-90.
18. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, Strandvik B, McKenzie SG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J.* 2000;16(3):464-71.
19. Akata D, Akhan O, Ozcelik U, Ozmen MN, Oguzkurt L, Haliloglu M, Göcmen A. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. *Eur J Radiol.* 2002;41(1):26-33.
20. Doğan R. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kistik Fibrozis Merkezinde Yenidoğan Tarama Programı ile Tanı Alan Kistik Fibrozis Hastalarının Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi; 2018.
21. Çetinkaya Köse A. Kistik fibrozisli 300 vakanın klinik ve laboratuvar özellikleri [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2012.
22. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132(4):589-95.
23. Elmas CH. Prenatal diagnosis in CF patients *Katkı Dergisi*, 2002;23:218-224.
24. Constantine S, Au VW, Slavotinek JP. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in adults: a review. *Australas Radiol.* 2004;48(4):450-8.
25. Martin C, Hamard C, Kanaan R, Boussaud V, Grenet D, Abély M, Hubert D, Munck A, Lemonnier L, Burgel PR. Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! *J Cyst Fibros.* 2016;15(2):204-12.
26. Guglielmo FF, Venkatesh SK, Mitchell DG. Liver MR Elastography Technique and Image Interpretation: Pearls and Pitfalls. *Radiographics.* 2019;39(7):1983-2002,
27. Venkatesh SK, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2014;22(3):433-46.
28. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging.* 2013;37(3):544-55.
29. Dönmez MH. Manyetik Rezonan Spektroskopisi. *Trd Sem.* 2020;8:273-284.
30. Charatcharoenwittaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2007;11(1):37-54, viii.
31. Hamilton G, Middleton MS, Bydder M, Yokoo T, Schwimmer JB, Kono Y, et al. Effect of PRESS and STEAM sequences on magnetic resonance spectroscopic liver fat quantification. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(1):145-52.

32. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*. 1995;269(5232):1854-7.
33. Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, Ehman RL, Venkatesh SK. Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions. *Radiographics*. 2016;36(7):1987-2006.
34. Barcena-Varela M, Colyn L, Fernandez-Barrena MG. Epigenetic Mechanisms in Hepatic Stellate Cell Activation During Liver Fibrosis and Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10):2507.
35. Desmond CP, Wilson J, Bailey M, Clark D, Roberts SK. The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid. *Liver Int*. 2007;27(10):1402-8.
36. Toledano MB, Mukherjee SK, Howell J, Westaby D, Khan SA, Bilton D, et al. The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study. *PLoS One*. 2019;14(4):e0212779.
37. Martonosi ÁR, Soós A, Rumbus Z, Hegyi P, Izsák V, Pázmány P, et al. Non-invasive Diagnostic Tests in Cystic Fibrosis-Related Liver Disease: A Diagnostic Test Accuracy Network Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:598382.
38. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):585-92.
39. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(3):136-41.
40. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T; LIDO Study Group. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1898-906.
41. Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol*. 2012;56(5):1171-1180. doi: 10.1016/j.jhep.2011.09.024.
42. Venkatesh SK, Wang G, Lim SG, Wee A. Magnetic resonance elastography for the detection and staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur Radiol*. 2014;24(1):70-8.
43. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 1, Principles and Techniques. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(1):22-32. doi:10.2214/AJR.15.14552.
44. Etchell E, Jugé L, Hatt A, Sinkus R, Bilston LE. Liver Stiffness Values Are Lower in Pediatric Subjects than in Adults and Increase with Age: A Multifrequency MR Elastography Study. *Radiology*. 2017;283(1):222-230.
45. Sawh MC, Newton KP, Goyal NP, Angeles JE, Harlow K, Bross C, Schlein AN, Hooker JC, Sy EZ, Glaser KJ, Yin M, Ehman RL, Sirlin CB, Schwimmer JB. Normal range for MR elastography measured liver stiffness in children without liver disease. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(3):919-927.

46. Trout AT, Anupindi SA, Gee MS, Khanna G, Xanthakos SA, Serai SD, Baikpour M, Calle-Toro JS, Ozturk A, Zhang B, Dillman JR. Normal Liver Stiffness Measured with MR Elastography in Children. *Radiology*. 2020;297(3):663-669.
47. Menten R, Leonard A, Clapuyt P, Vincke P, Nicolae AC, Lebecque P. Transient elastography in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2010;40(7):1231-5.
48. Kitson MT, Kemp WW, Iser DM, Paul E, Wilson JW, Roberts SK. Utility of transient elastography in the non-invasive evaluation of cystic fibrosis liver disease. *Liver Int*. 2013;33(5):698-705.
49. Calvopina DA Noble C, Weis A, Hartel GF, Ramm LE, Balouch F, Fernandez-Rojo MA, Coleman MA, Lewindon PJ, Ramm GA. Supersonic shear-wave elastography and APRI for the detection and staging of liver disease in pediatric cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19(3):449-454.
50. Dana J, Girard M, Franchi-Abella S, Berteloot L, Benoit-Cherifi M, Imbert-Bismut F, Sermet-Gaudelus I, Debray D. Comparison of Transient Elastography, ShearWave Elastography, Magnetic Resonance Elastography and FibroTest as routine diagnostic markers for assessing liver fibrosis in children with Cystic Fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(3):101855.
51. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FAJA, Colombo C, Housset C, de Jonge HR, Jonker JW, Kelly DA, Ling SC, Poynard T, Sogni P, Trauner M, Witters P, Baumann U, Wilschanski M, Verkade HJ. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):443-448.
52. Woodruff SA, Sontag MK, Accurso FJ, Sokol RJ, Narkewicz MR. Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen. *J Cyst Fibros*. 2017;16(1):139-145.