

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ERİŞKİN KİSTİK FİBROZİSLİ VE SAĞLIKLI BİREYLERİN
FONKSİYONEL KAPASİTE, YÜRÜME VE SOLUNUM
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Fzt. Rabia BAĞCI

**Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında ve yüksek lisans eğitimim boyunca her anlamda destek olan, mesleğe karşı yeni bir bakış açısı kazandıran, bilgisi, deneyimi, yol göstericiliği ve güler yüzü ile yanımda olan değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Naciye VARDAR YAĞLI 'ya,

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Melda SAĞLAM 'a,

Başta saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE olmak üzere büyük bir dayanışma içerisinde çalışan Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi ekibinin her bir üyesine,

Hastaların teze katılımındaki desteği nedeniyle Sayın Doç. Dr. Ebru ÇELEBİOĞLU' na

Bu süreçte her an yanımda olan, desteğini hiç eksik etmeyen değerli arkadaşım Burak DEDE' ye

Çalışmam boyunca yanımda olan, deneyimlerini ve manevi desteğini eksik etmeyen ve tez yazımı aşamasındaki katkılarından dolayı sevgili meslektaşım, arkadaşım Uzm. Fzt. Arzucan TOKSAL' a,

Tüm hayatım boyunca başarılarımda emekleri olan, her zaman desteklerini arkamda hissettiğim çok kıymetli annem, babam ve kardeşime,

Teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

ÖZET

Bağcı R. , Erişkin Kistik Fibrozisli ve Sağlıklı Bireylerin Fonksiyonel Kapasite, Yürüme ve Solunum Parametrelerinin Karşılaştırılması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2020.

Erişkin kistik fibrozisli (KF) bireylerin fonksiyonel kapasiteleri, yürüme ve solunum parametreleri etkilenebilir. Ancak bu parametrelerin sağlıklı bireylere göre ne düzeyde etkilendiği bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin fonksiyonel kapasite, yürüme ve solunum parametrelerini karşılaştırılmaktı. Çalışmaya 23 KF'li birey ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 23 sağlıklı birey katıldı. Bireylerin fiziksel ve demografik özellikleri kaydedildi. Solunum fonksiyonlarının ölçümleri spirometre ile yapıldı. Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV_1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV_1/FVC ve maksimal ekspirasyon ortası akım hızı ($FEF_{\%25-75}$) değerleri kaydedildi. Solunum kas kuvvetleri (maksimal inspiratuar basınç-MIP, maksimal ekspiratuar basınç-MEP) ağız içi basınç ölçen cihaz ile ölçüldü. Sabit eşik yükünde (MIP'in % 60'ı) solunum kas endüransı değerlendirildi ve süre saniye cinsinden kaydedildi. Egzersiz kapasiteleri artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) ile değerlendirildi. Test öncesinde ve sonrasında ulaştıkları oksijen saturasyonu (SpO_2), kalp hızı (KH), kan basıncı, kas oksijenasyonu (SMO_2), modifiye Borg skalası ile dispne, quadriceps ve genel yorgunluk değerlendirildi. Yürüme parametreleri yürüyüş analiz cihazı ile değerlendirildi. Bireylerin altı dakika boyunca yürüme esnasındaki yürüme döngüsü (saniye), yürüme hızı (m/sn), maksimum yürüme mesafesi (m), adım uzunluğu (m), adım sayısı ve ambulasyon indeksini içeren çeşitli parametreleri kaydedildi. Çalışma sonucunda erişkin KF'li bireylerin solunum fonksiyonları sağlıklı bireylere göre düşük bulundu ($p<0,05$). MIP ve MEP değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Erişkin KF'li bireylerin solunum kas endüransı sağlıklı bireylere göre düşük bulundu ($p<0,05$). AHMYT'inde erişkin KF'li bireylerin mesafe, test sonrası KH ve sistolik kan basıncı, test öncesi SpO_2 , test öncesi ve sonrası SMO_2 değerleri erişkin KF'li bireylerde sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). Test öncesi KH ve dispne değerleri erişkin KF'li bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksekti ($p<0,05$). Erişkin KF'li bireylerin yürüme hızları sağlıklı bireylere göre düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer yürüme parametreleri sonuçlarında iki grup arasında fark yoktu ($p>0,05$). Erişkin KF hastalarının solunum kas kuvvetleri korunmuştu. Solunum fonksiyonları, solunum kas endüransı, AHMYT mesafesi ve yürüme hızları sağlıklı bireylere göre düşüktü. Pulmoner rehabilitasyon programları planlanırken erişkin KF'li hastaların solunum endüransları, fonksiyonel kapasite ve yürüme parametreleri değerleri de göz önünde bulundurulmalı. Gerekli durumlarda uygun yaklaşımlar programa dahil edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Erişkin kistik fibrozis, fonksiyonel kapasite, solunum fonksiyonları, solunum endüransı, yürüme parametreleri

ABSTRACT

A Comparison of Functional Capacity, Gait and Respiratory Parameters in Adult Cystic Fibrosis Patients And Healthy Individuals, Hacettepe University, Health Sciences Graduate School Master Thesis in Cardiopulmonary Rehabilitation, Ankara, 2020. Functional capacity, gait and respiratory parameters of individuals with adult cystic fibrosis (CF) may be affected. However, it is not known how much these parameters are affected compared to healthy individuals. The purpose of this study was to compare the functional capacity, gait and breathing parameters of adults with CF and healthy individuals. Twenty three CF individuals and 23 age and gender matched healthy individuals with participated in this study. The physical and demographic characteristics of the subjects were recorded. Lung functions were measured using a spirometer. Forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), FEV_1/FVC and mid expiratory flow rate ($FEF_{25-75\%}$) values were recorded. Respiratory muscle strength (maximal inspiratory pressure, MIP, maximal expiratory pressure, MEP) was measured using an mouth pressure measuring device. Respiratory muscle endurance at a fixed threshold load (60% of MIP) was evaluated and recorded in seconds. Exercise capacity was evaluated using incremental shuttle walking test (ISWT). Oxygen saturation (SpO_2), heart rate (HR), blood pressure, muscle oxygenation (SMO_2), dyspnea, quadriceps and general fatigue using modified borg scale were evaluated before and after the test. Gait parameters were evaluated using gait analyzer. Parameters of including gait cycle (seconds), walking speed (m/sec), maximum walking distance (m), stride length (m), step count and ambulation index were recorded for 6 minutes during walking. As a result of the study, lung function of adults with CF were lower than healthy individuals ($p < 0.05$). Between the two groups was no significant difference in MIP and MEP values ($p > 0.05$). Respiratory muscle endurance of individuals with adult CF was lower than healthy individuals ($p < 0.05$). The ISWT, distance, post-test HR and systolic blood pressure, pre-test SpO_2 , pre-test and post-test SMO_2 values were significantly lower in adults with CF compared to healthy individuals ($p < 0.05$). Baseline, HR and dyspnea values were higher in adult CF patients than healthy individuals ($p < 0.05$). The walking speed of adults with CF was lower than that of healthy individuals ($p < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in the results of other gait parameters ($p > 0.05$). Respiratory muscle strength of adult CF patients was preserved. Lung function, respiratory muscle endurance, ISWT distance and walking speed were lower in adult CF with healthy individuals. Impaired respiratory endurance, functional capacity and walking parameters values of adult CF patients should be taken into consideration when planning pulmonary rehabilitation programs. If necessary, appropriate approaches should be included in the program.

Key Words: Adult cystic fibrosis, functional capacity, Lung function, respiratory endurance, gait parameters

İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kistik Fibrozis	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.2. KF fenotiplerinin sınıflandırılması	4
2.3. KF Genetiği ve Mutasyonları	5
2.4. Tanı	6
2.5. Klinik Bulgular	7
2.6. Patogenez	9
2.7. KF’de Sistem Tutulumları	11
2.8. Tedavi	16
2.9. KF’de Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	19
3. BİREYLER VE YÖNTEM	23
3.1. Bireyler	23
3.2. Yöntem	24
3.2.1 Demografik Bilgilerin Kaydedilmesi	24
3.2.2 Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümleri	24
3.2.3 Solunum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	26
3.2.4. Solunum Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi	27
3.2.5. Solunum Kas Enduransının Değerlendirilmesi	28
3.2.6. Periferik Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi	28

3.2.7. Periferik Kas Enduransının Değerlendirilmesi	29
3.2.8. Egzersiz Kapasitenin Değerlendirilmesi	30
3.2.9. Yürüme Parametrelerinin Değerlendirilmesi	31
3.2.10. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	32
3.2.11. Anksiyete ve Depresyon Durumunun Değerlendirilmesi:	33
3.3. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	76
EK-1 Etik Kurul Kararı	76
EK-2 Aydınlatılmış Onam Formları	77
EK-3. Orjinallik Ekran Çıktısı	85
EK-4. Dijital Makbuz	86
9. ÖZGEÇMİŞ	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABPA	Alerjik BronkopulmonerAspergillozis
ACSM	Amerikan Spor Hekimler Birliği
ADP	Hava Deplasmanı Pletismografisi
AHMYT	Artan Hızda Mekik Yürüme Testi
ASTD	Aktif Solunum Teknikleri D öng üs ü
ATP	Adenozin Trifosfat
ATPaz	Adenozin Trifosfataz
BD	Vücut Yoğunluğu
BIA	Bioelektrik İmpedans Analizi
Cl	Klor
cmH₂O	Santimetre Su
DEXA	Dual Enerji X-Işını Absorbsiyometresi
dk	Dakika
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DNA	Deoksiribon ükleikasit
ECFS	Avrupa Kistik Fibrozis Derneği
ECFSPR	Avrupa Kistik Fibrozis Derneği Hasta Kaydı
ER	Endoplazmik Retikulum
F508del	Fenilalanin Amino Asidini Kodlayan 508. Kodonun Kaybolması
F-aktin	Filamant öz Aktin
FEF_{%25-75}	Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
FEV₁	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Vol üm
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GİS	Gastrointestinal Sistem
HAD	Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği
IPV	İntrapulmoner Perk üssif Ventilasyon
ISHLT	Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği
İRT	İmmünoreaktif Tripsin
K	Potasyum
KF	Kistik Fibrozis

KFTR	Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
kg	Kilogram
KH	Kalp Hızı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPET	Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
LCI	Akciğer Temizleme İndeksi
m	Metre
MEP	Maksimal Ekspiratuar Basınç
MIP	Maksimum İnspiratuar Basınç
mmHg	Milimetre-cıva
MMRC	Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi
mRNA	Messenger Ribonükleik Asit
Na	Sodyum
NIMV	Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
p	Yanılma Olasılığı
PaCO₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PBS	Pseudo-Bartter Sendromu
PEP	Pozitif Ekspiratuar Basınç
SF-36	Kısa Form 36
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SMO₂	Kas Oksijenasyon Seviyesi
sn	Saniye
SpO₂	Oksijen saturasyonu
SPSS	İstatiksel Analiz Programı
TOBEC	Toplam Vücut Elektriksel İletkenliği
UWW	Su Altı Tartımı/Dansitometri
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
VYA	Vücut Yağ Ağırlığı
VYY	Vücut Yağ Yüzdesi
6 DYT	6 Dakika Yürüme Testi
$\bar{X} \pm SS$	Ortalama \pm Standart Sapma
YVA	Yağsız Vücut Ağırlığı

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1	<i>ECFSPR</i> (Avrupa Kistik Fibrozis Derneği Hasta Kaydı) 2017 verileri .	4
3.1.	Solunum fonksiyon testi	26
3.2.	Solunum kas kuvveti ölçümü	28
3.3.	Artan hızda mekik yürüme testi	31
3.4.	Yürüyüş analiz cihazı sonuçları	32
4.1.	Akış şeması	34

TABLolar

Tablo	Sayfa
2.1. KF'ye ait yaşa göre klinik bulgular	8
4.1. KF'li ve sağlıklı bireylerin fiziksel özellikleri	35
4.2. KF'li ve sağlıklı bireylerin VKİ sınıflandırma sistemine göre dağılımları	35
4.3. KF'li ve sağlıklı bireylerin demografik özellikleri	36
4.4. KF'li bireylerin klinik özellikleri, özgeçmiş ve soygeçmiş değerlendirmeleri	37
4.5. KF'li ve sağlıklı bireylerin alışkanlıkları	38
4.6. KF'li bireylerin hastalıklı ilişkili semptomlarının değerlendirilmesi	39
4.7. KF'li ve sağlıklı bireylerin deri kıvrım kalınlıklarının karşılaştırılması	39
4.8. KF'li ve sağlıklı bireylerin solunum fonksiyonlarının karşılaştırılması	40
4.9. KF'li ve sağlıklı bireylerin solunum kas kuvvetleri ve enduranslarının karşılaştırılması	40
4.10. KF'li ve sağlıklı bireylerin periferik kas kuvvetlerinin karşılaştırılması	41
4.11. KF'li ve sağlıklı bireylerin periferik kas enduranslarının karşılaştırılması	42
4.12. KF'li ve sağlıklı bireylerin AHMYT ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması	43
4.13. KF'li ve sağlıklı bireylerin AHMYT öncesi ve sonrası ölçülen değerler arasındaki farklar	44
4.14. KF'li ve sağlıklı bireylerin yürüme analiz sonuçlarının karşılaştırılması	44
4.15. KF'li ve sağlıklı bireylerin yaşam kalitesi değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması	45
4.16. KF'li ve sağlıklı bireylerin anksiyete ve depresyon durumlarının karşılaştırılması	45

1. GİRİŞ

Kistik Fibrozis'de (KF) yıllar içinde geliştirilen pankreatik enzim replasman tedavisinin, yüksek kalorili uygulanan diyetler, akciğer enfeksiyonları için uygulanan antibiyotik tedavileri, KF'e bağlı gelişen diyabet, kas ve iskelet sistem tutulumları için geliştirilen tedaviler ile ortalama yaşam süresi uzamıştır (1). İlerleyen yaş ile birlikte komplikasyonların görülme sıklığı ve kullanılan ilaçların yan etkisi sonucu görülen problemler artmıştır. Uzun yıllar düzeltici ve geliştirici beslenme tedavisi alan bireylerin vücut kütle indeksleri (VKİ) arttığı için, obezite ve hiperlipidemi sorun haline gelebilir. Gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri, yaygın olarak kolorektal kanser, erişkinlik döneminde daha sık görülür (2). Erişkin KF'li bireylerin karşılaştığı birçok psikososyal zorluk vardır. Aile ilişkileri, istihdam ve eğitim birincil konularıdır; ayrıca tedaviye uyum, hastalığın gizlenmesi ve işte veya eğitimde harcanan zamanın azaltılması için ihtiyaçların giderilmesi de önemlidir. Tüm bunların etkisi ile erişkin KF'li bireylerde anksiyete ve depresyon yaygın olarak görülür (3).

KF'de mortalite ve morbiditenin nedeni genellikle sık enfeksiyon sonucu görülen akciğer hastalığı ve mukus tıkanması, bronşektazi ve buna bağlı olarak en çok FEV_1 olacak şekilde akciğer fonksiyonlarındaki azalmadır (4). Erişkin KF'li bireylerde akciğer fonksiyon bozukluğunun azalmış kas kuvveti ve egzersiz intoleransı ile ilgili olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (5).

Erişkin KF'li bireylerde görülen bu sorunları değerlendirmek ve uygun şekilde tedavi programına eklemek önemlidir. Özellikle solunum problemleri ve kas-iskelet sistemi problemleri bireylerin yaşamını etkileyen temel komplikasyonlar olduğunu düşünmekteyiz. Bu iki sistemde görülen problemler bireylerin fonksiyonel kapasitesini ve yürüme parametrelerini etkileyebilir. Bu nedenle solunum fonksiyonları, kas kuvvetleri, fonksiyonel kapasiteleri ve yürüme parametreleri değerlendirilip uygun bir fizyoterapi programı hazırlamak gerekli olabilir. Ayrıca değerlendirme, düzenli takip ve hastalığın prognozu hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. Solunum egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri, aerobik egzersizler ve yürüme eğitimleri kişiye özel programda yer almalıdır.

Literatürde erişkin KF'li bireylerin artan hızda mekik yürüme testi ile fonksiyonel kapasitelerinin, yürüyüş analiz cihazı ile yürüme parametrelerinin

değerlendirildiği ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın amacı, erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin fonksiyonel kapasite, yürüme ve solunum parametrelerini değerlendirmek ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırmaktır.

Çalışmamızın hipotezleri aşağıdaki gibidir:

1. H_0 : Erişkin kistik fibrozisli bireylerin yürüme parametreleri sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında fark yoktur.

H_1 : Erişkin kistik fibrozisli bireylerin yürüme parametreleri sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında fark vardır.

2. H_0 : Erişkin kistik fibrozisli bireylerin fonksiyonel kapasiteleri sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında fark yoktur.

H_1 : Erişkin kistik fibrozisli bireylerin fonksiyonel kapasiteleri sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında fark vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kistik Fibrozis

2.1.1 Tanım

KF yaşamı sınırlayan, beyaz ırkta sık olarak görülen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Beyaz ırkta ölüme en çok sebebiyet veren bu hastalığın Avrupa, Kuzey Amerika ve Avusturalya'da prevalansı yüksektir (6). 2000- 3500 doğumda bir görülmektedir, taşıyıcılık oranı ise 1/25'tir. Ortalama yaşam süreleri 45,1 yıldır (7). Ülkemizde en yaşlı hasta 43 yaşındadır (8).

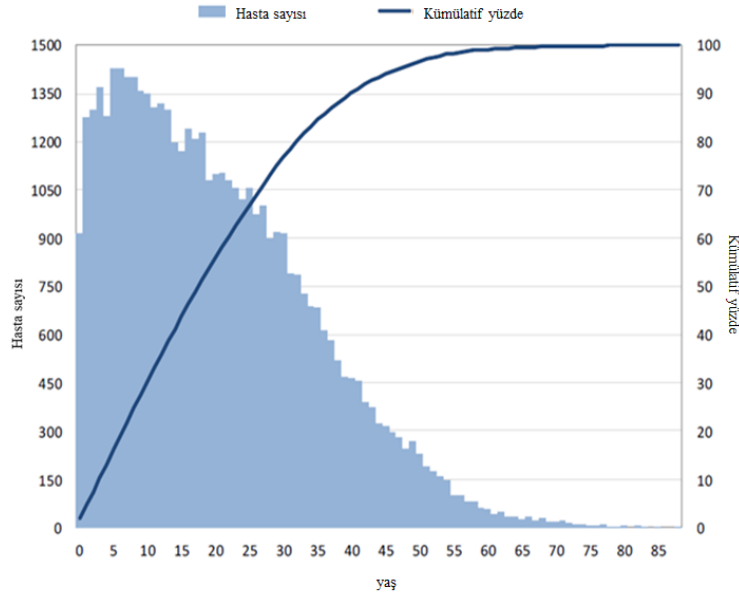
Kistik fibrozis geni 7. kromozomda bulunur. Bu genden KF Transmembran Regülatör (KFTR) adı verilen bir protein sentezlenmektedir (9). Meydana gelen mutasyon sonucu sodyum, klorür ve suyun hücreler arası anormal şekilde taşınması gerçekleşir. Akciğer, karaciğer, bağırsak, pankreas, ter bezleri, ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında klor (Cl) transportu bozulur (10, 11). En çok etkilenen sistemler solunum, gastrointestinal ve üreme sistemidir. Havayollarında azalmış su miktarı sonucu sekresyon kalınlaşır ve küçük havayolları tıkanır. Solunum yollarında atılımı güçleşen mukusta *pseudomonas aeruginosa* ve diğer bakteriler gelişir ve akciğerlerde kronik enfeksiyonlara neden olurlar. Sindirim sisteminde yetersiz beslenmeye ve vitamin eksikliğine neden olurken genital sistemde erkeklerde ve kadınlarda infertiliteye ve osteoporoza yol açabilir (12).

2.1.2 Epidemiyoloji

KF hastalığı ilk olarak 1938'de patolog Andersen tarafından tanımlanmıştır (6). O zaman çocukların % 70'inden fazlası için ilk 2 yılda ölümcüldü. 1940-1960 yılları arasında KF, erken çocukluk döneminde yetersiz beslenme, pankreas yetersizliği, besin sindirimine bağlı olarak tekrarlayan akciğer enfeksiyonları nedeniyle ölümlere neden olmuştur (1). Sağlık alanındaki gelişmeler ile erken tanı ve gelişen tedavi yöntemleri sayesinde KF'li yetişkin sayısında artış olmuştur. Son 60 yılda yaklaşık sağ kalım oranı 40 yılı aşmıştır (13). Son 5 yılda ise çoğu batı ülkesinde 45 yıla kadar çıkmıştır ve 2010 yılından günümüze ise erişkin KF'li birey

sayısı çocukların sayısını geçmiştir (14). 2025 yılına kadar erişkin sayısının %75 oranında olacağı tahmin edilmektedir (14).

Avrupa Kistik Fibrozis Derneği (ECFS) 2017 yılındaki verilerine göre Şekil 2.1'de dünyadaki KF'li bireylerin hasta sayısı, yaş ve kümülatif yüzdeleri verilmiştir. Her mavi dikey çubuk o yaşta yaşayan hastaların sayısını gösterir. Kümülatif yüzde (koyu mavi çizgi) kaç hastanın (yüzde olarak) belirli bir yaşın altında olduğunu (örneğin, hastaların % 50'sinden fazlası 18,5 yaşın altında) tanımlar. Ülkemizde toplam KF'li kayıtlı hasta sayısı 1447, klinikte takip edilen hasta sayısı ise 1429'dur (15). Ülkemizde 18 yaş üstü takipli hasta sayısı ise 100'dür (15). Yine aynı rapora göre ülkemizde erişkin bireylerde erkek hasta sayısı, kadın hasta sayısından fazladır.



Şekil 2.1 ECFS PR (Avrupa Kistik Fibrozis Derneği Hasta Kaydı) 2017 verileri (15).

2.2. KF fenotiplerinin sınıflandırılması

Tipik KF: Bir veya daha fazla KF fenotipik özelliği taşıyan ve ter testi sonucu 60 mmol/L'den yüksek olan hastalar klasik (tipik) KF tanısı alırlar (16). Hastaların büyük çoğunluğunda tipik KF görülür ve her iki KFTR geninde KF'e yol açan mutasyon görülebilir. Bu hastalarda pankreas fonksiyonları normal olabileceği

gibi pankreatik yetmezlik de görülebilir. Hızlı kötüleşen ağır seyreden hastalık görülebileceği gibi daha hafif de seyredebilir (17).

Atipik KF: Hastalığın bu tipinde en azından bir KF fenotip özelliği görülür ancak ter testi normal veya sınırdadır (40 mmol/L'den düşük veya 40-60 mmol/L aralığında) (16). Bu hastalara tanı konabilmesi için her iki KFTR geninde KF'e yol açan mutasyon tespit edilmesi veya KFTR disfonksiyonunun kanıtlanması gerekir. Akciğer fonksiyonları ve görülen diğer bulgular tipik KF'ye kıyasla daha hafiftir.

2.3. KF Genetiği ve Mutasyonları

Otozomal resesif geçişli bu hastalık geni 7. kromozomun q22-31 bölgesindedir. KF geninde 1480 aminoasitlik KFTR adı verilen bir protein sentezlenmektedir. Bu protein havayolu epiteli, karaciğer, pankreas, submukozal bezler, ter bezleri ve üreme organları gibi çok sayıda hücrede mevcuttur.

Bu protein bozukluğunda en çok akciğer ve Gastrointestinal sistem (GİS) etkilenir. Sodyum (Na) kanallarından ve sodyum/potasyum (Na/K) adenozin trifosfataz (ATPaz) pompalarından epitel hücrelere Na emilimini artırır. Bu değişiklik su emilimini artırır ve solunum yolu yüzeyindeki sıvı azalır ve mukosilyer klirensi azalır.

Bugüne kadar yaklaşık 2000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (18). Mutasyonlar protein sentezlenip sentezlenmemesi, sentezlenen proteinin ise klor kana aktivitesine göre sınıflandırılır. 2016 yılında De Boeck ve ark (19) sınıf I mutasyonu iki gruba ayırmışlardır. Altı olan mutasyon sayısı yediye çıkmıştır.

Sınıf I: KFTR mutasyonları dur kodonlarının oluşmasına neden olurlar. Bu sebeple kısa KFTR proteinin sentezlenir. Proteinin kanal aktivitesi yoktur ve farmakolojik olarak kurtarılmaya uygundur.

Sınıf II: F508del (fenilalanin amino asidini kodlayan 508. kodonun kaybolması) mutasyonunun dahil olduğu sınıftır. KFTR protein trafiğinin etkilenmesi sonucu protein yanlış katlanır ve Endoplazmik Retikulum'a (ER) tutunur. Bu etken tutulma proteinin hücre yüzeyi trafiğini etkiler ve KFTR'nin fonksiyonu azalır.

Sınıf III: Bu gruptaki mutasyonlar KFTR kanalının düzenlenmesini bozar. Protein membranın apikal yüzeyine ulaşabilir.

Sınıf IV: KFTR klor kanallarında ve bikarbonat iyonlarında azalmaya neden olur.

Sınıf V: Azalmış KFTR aktivitesi görülür. Normal ve anormal Messenger Ribonükleik Asit (mRNA) türleri ortaya çıkar. Hastalar arası ve etkilenen organlar arasında oran farklılık gösterir.

Sınıf VI: Bu mutasyonlar KFTR'yi hücre düzeyinde dengesizleştirir.

Sınıf VII: KFTR mRNA transkriptlerinin eksikliği ile düzeltilemez mutasyonları içeren gruptur. Farmakolojik olarak düzeltilemez (19).

2.4. Tanı

Tanı koydurucu testler

Ter testi

Kistik fibroziste tanı için doğumdan 3-5 gün sonra topuktan alınan kan ile İmmünoaktif Tripsin (İRT) testi yapılır. İRT testinin yüksek çıkması durumunda tanı mutlaka ter testi ile desteklenir. Ter elektrolitlerinin belirlenmesi 40 yılı aşkın bir süredir klinik laboratuarlarda gerçekleştirilen KF altın standart tanı testidir (20). Altı aydan küçük çocuklarda terdeki klor değeri 29 mmol/L ise normal kabul edilir. Altı aydan büyük çocuklarda ter testi sonucu elde edilen klor değerinin 60 mmol/L üzerinde olması KF için tanı koydurucudur ve bu değer 40 mmol/L altında olması durumunda KF hastalığı olasılığı düşüktür. Terdeki klor düzeyinin 160 mmol/L üzerinde olması fizyolojik değildir ve test tekrar edilmelidir. Ter sodyum miktarı tek başına tanı için kullanılmamalıdır. KF tanısı bir defa yapılan ter testi ile konulmamalıdır. Eğer mutasyon analizi sonucu KF tanısını desteklemiyorsa ter testi tekrarlanmalıdır. Eğer sonuçları 40-60 mmol/L ise testin tekrarlanması tanı açısından uygun olur (16).

Nazal potansiyel farkının ölçülmesi

Burun mukozasından transepitelyal potansiyel farkının ölçülmesi elektrofizyolojik bir testtir. KFTR proteinin aktivitesinin değerlendirmek için yapılır (21, 22).

Solunum yolu epiteli Cl ve Na iyonlarının transportu ile solunum yüzey sıvısının elektrolit dengesini sağlar. Normal koşullarda bu iyonlarının transportu hazal epitelde ölçülebilecek şekilde bir potansiyel fark oluşturur.

KF'de bu potansiyel fark 2-3 kat fazladır. KF'de havayolundaki yüzey sıvısı normalde olduğu gibi izotoniktir ama hacmi azdır. KFTR'deki bozukluk veya yok olması epitelyal sodyum kanaşlarında Na absorpsiyonunun artmasına neden olur. KFTR'de Cl iletiminin olmamasına rağmen farklı yollardan bunun sağlandığı düşünülmektedir. Bu nedenle NaCl hiperabsorpsiyon görülür. Tanı merkezleri arasında ilaç dozu, kullanılan araç vb. yönünden farklılıklar olabileceği için nazal potansiyel farkının ölçülmesi tek başına tanı için yeterli değildir (16).

2.5. Klinik Bulgular

KF'de klinik bulgular hastanın yaşına, hastalığın şiddetine ve sistem tutulumuna göre değişiklik gösterir (16). Bir multiorgan hastalığıdır, bu nedenle heterojendir ve atipik bir klinik tabloya sahiptir (23, 24). Tablo 2.1'de verilen klinik bulgular KF'i düşündürür. Kesin tanı için mutlaka gerekli testler yapılmalıdır. Aynı zamanda bu belirtiler olmadan ailede KF öyküsü varsa tanı testleri mutlaka yapılmalıdır.

Tablo 2.1. KF'ye ait yaşa göre klinik bulgular (16)

Yenidoğan dönemi	Süt çocukluğu dönemi	Çocukluk dönemi	Adölesan/erişkin dönem
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Öksürük, hışıltı, takipne, retraksiyon ❖ Hiperinflasyon ❖ Bronşiyolit benzeri tablo ❖ Solunum güçlüğü ❖ Segmental veya lobar atelektazi ❖ Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, intestinal atrezi ❖ Uzamış sarılık, 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Sık üst solunum yolu enfeksiyonu ❖ Tekrarlı bronşiyolit/ akciğer enfeksiyonu ❖ Öksürük, hırıltı, balgam ❖ Tekrarlayan veya kronik ishal ❖ Yağlı, pis kokulu gaita ❖ Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz ❖ Hipoproteinemi, ödem ❖ Rektal prolapsus, invajinasyon ❖ Büyüme geriliği ❖ Ciltte tuzlu tat ❖ Sıcak çarpması, dehidratasyon 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Tekrarlayan nazal polip, sinüzit ❖ Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ❖ Üst loblarda atelektazi / bronşektazi ❖ Tedaviye dirençli astım ❖ İdiopatik, tekrarlayan, kronik pankreatit ❖ Kolestazis, biliyer siroz ❖ Sklerozan kolanjit ❖ Göğüs ön arka çapında artma ❖ Parmaklarda çomaklaşma ❖ Kistik Fibrozis'e özel mikroorganizmaların izolasyonu ❖ Distal intestinal obstrüksiyon sendromu 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Sinüzit ❖ Nazal polip ❖ Tekrarlı akciğer enfeksiyonu ❖ Bronşektazi ❖ Hemoptizi ❖ ABPA(allerjik bronkopulmoner aspergillozis ❖ Solunum yolu hastalığı ile birlikte atipik diyabet ❖ Gecikmiş puberte ❖ Konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna ikincil azospermi ❖ Distal intestinal obstrüksiyon sendromu ❖ Pankreatik yetmezlik

2.6. Patogenez

Akciğer Hastalığının Patogenezi

KF'de en önemli mortalite nedeni solunum yetmezliğidir. Solunum yolunda meydana gelen tutulum hastaların yaşam sürelerini ve yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkiler. KFTR'deki bozukluk nedeniyle Na Emilimi artar ve Cl absorpsiyonu bozulur (16). Bu dehidratasyon, siliyer fonksiyonu bozar ve mukusta yavaşlama meydana gelir. Bu da kronik bakteriyel enfeksiyonlara neden olur.

KF'de dehidrate mukus nedeniyle epitel hücre ile doğrudan temas eden immobilize mukus tabakası hava yolu obstrüksiyonunu ağırlaştırır (16).

Bir diğer hipotez ise "tuz fazlalığıdır". Solunum yolundaki bazı antibakteriyel koruyucu proteinlerin fonksiyonu, solunum yolu sıvısının tuz miktarına bağlıdır.

Kronik akciğer enfeksiyonuna neden olan bir diğer durum ise *pseudomonas aeruginosa* bakterisidir. Normalde sağlıklı bireylerde enfeksiyonu makrofaj ve nötrofil desteği ile havayolu epitel hücreleri tarafından proenflamatuar stokinlerin salgılanmasını sağlar (25). Enfeksiyonunu fagositoz ile temizler. KFTR'deki mutasyon kronik akciğer enfeksiyonuna yol açan immün yanıtta kusurlara neden olur (25, 26)

Pankreas Hastalığı Patogenezi

KF'de pankreas tutulumu yaygın görülen bir durumdur. Özellikle sınıf I-II-III mutasyonlarında pankreatik yetmezlik daha sık görülür (27-29).

Koyu ve yapışkan sekresyonlar nedeni ile duktuslar tıkanır ve bu durum pankreasın sindirim enzimlerinde yetersizlik ortaya çıkarır (16). Duktuslarda biriken sekresyonlar obstrüksiyona neden olur ve duktus genişler. Ekzokrin pankreas dokusu hasar görür ve sonucunda fibrozis gelişir (30).

KF'de glukoz metabolizması anormallikleri sık görülür ve yaş ilerledikçe bu durum KF ile ilişkili diyabete neden olur. O zamana kadar bu durum glukoz intoleransı olarak görülür (31, 32). Hem insülin hem de glukagon eksikliğine yol açan, pankreas adacık hücrelerinin kaybını ve kronik ve akut inflamasyon ve enfeksiyonun neden olduğu dalgalı insülin direncini içeren karmaşık bir

patofizyolojiye sahiptir (33). KF'de diyabet görülmesi morbiditeyi artırır ve mortalite riskini de altı kat artırır (34-37).

Karaciğer Hastalığının Patogenezi

KF hastalarında ilk on yılda karaciğer hastalığının başlama oranı % 10-30 arasında değişiklik gösterir (38). KFTR fonksiyonunun olmaması sonucu safra akışkanlığı bozulur ve safra kanalında obstrüksiyon meydana gelir. Bu da karaciğeri etkiler. Hastaların yalnızca % 5-10'unda siroz ve portal hipertansiyon görülür (39-41). Karaciğer hastalığı KF'de mortalite nedeni olarak 3.sırada yer almaktadır.

Renal Hastalık Patogenezi

Batter benzeri hipokloremik, metabolik alkaloz, hipokalemik, ve hiperkalsiüri ile karakterize olan ancak idrarla Na, K ve Cl kaybının olmadığı sendroma Pseudo-Bartter Sendromu (PBS) denir (42). KF'li hastalarda PBS görülme eğilimi vardır (16). KF'de idrarda NaCl atılımı azalır ve idrar konsantrasyonunda bozulmalar görülür. Renal fonksiyonların bozukluğundan veya dış kaynaklı sıvı hacim değişikliğinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Devamlı gastrik drenaj, siklik kusma, Cl kaybettiren diyare dış kaynaklı değişiklikler olup PBS'ye neden olabilir(43). KFTR'nin düşük molekül ağırlıklı proteinin geri emiliminde etkili olduğu , fonksiyonunun bozulmasından dolayı KF'li hastalarda bu proteinin geri emiliminde sorun olduğu düşünülmektedir (44). Ayrıca KF'li hastalarda sağlıklı kişilere oranlar böbrek taşı görülme riski daha fazladır (45).

Bağırsak Tutulumunun Patogenezi

Gastrointestinal semptomlar beslenme üzerindeki etkisi nedeniyle hastalığın seyrinde önemli bir yere sahiptir. Sıklıkla pulmoner fonksiyondan önce gelir. Hem safra kanallarının pankreasın tutulumundan hem de bağırsak mukozasındaki KFTR defektinden etkilenirler. Malabsorpsiyonun klinik bulguları görülür. Erken dönemde mekonyum ileus sonraki dönemlerde distal bağırsak tıkanıklığı sendromu görülür (46).

2.7. KF’de Sistem Tutulumları

Solunum Sistemi

KF’de etkilenen sistemlerin başında gelen solunum sistemi mortalitenin de ana nedenidir. KFTR proteinindeki kusur kalın ve yapışkan mukusa neden olur (47). Solunum yolunda bakteriyel mukosilyer klirensini engelleyen ve hava yolunda patojen oluşmasına neden olan kalın ve yapışkan mukus birikir (48). Solunum sistemi bulgularının ana nedeni bu mukus birikimidir ve bu bulgular yaşa göre değişiklik gösterir. Yaşa göre klinik bulgular tablo 2.1 ‘de verilmiştir.

En sık görülen semptom öksürüktür. Başlangıçta sekresyon olmasa bile ilerleyen zaman da sekresyon da görülebilir. Bu durum sabahları daha belirgindir. Diğer bulgular hırıltılı solunum, çomak ve siyanoz parmak, göğüs ön-arka çapında artış geç bulgulardır (49, 50). Tipik bir geç dönem bulgusu olan bilateral bronşektazi özellikle üst loblarda görülür.

Diğer bir bulgu ise birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV_1) değeridir. Bu değer hastalığın prognozu açısından en önemli kriterlerden biridir. Mortalite ile doğrudan bağlantılıdır ancak yine de tek başına yeterli değildir (51). Ek bulgular ile desteklenmelidir (52-55). FEV_1 ’in % 10’dan fazla düşmesi akut pulmoner alevlenme bulgularından biridir. Yüzde 30’un altına düşmesi ise, akciğer transplantasyonunu düşündürür ancak oksijen kullanarak durumunu stabil tutan hastalar da mevcuttur (55, 56). Bu nedenle önemli bir kriter olmasına karşı tek başına etkilidir denemez. FEV_1 ’deki düşüşün mutasyon hasarından da etkilendiği düşünülmektedir. Ağır mutasyon tiplerinde değer daha fazla düşmektedir (57). FEV_1 ’deki bu düşüş aynı zamanda hastanın egzersiz kapasitesini de olumsuz yönde etkiler.

KF’de erken dönemde solunum yollarındaki tutulum periferik hava yollarında başlar ve ventilasyonu kötü etkiler (58). Spirometre küçük hava yollarının küçük kısmını oluşturduğu için erken evrede normal sonuçlar verebilir. Periferik hava yollarının değişimi akciğer temizleme indeksi (*Lung Clearance Index, LCI*) ile belirlenir. Çoklu nefes yıkama testi ile ölçüm sağlanır. Bu test ventilasyon inhomojitesi için yapılır ve *LCI* bunun bir indeksidir. Ventilasyon inhomojitesinde akciğerden test sırasında kullanılan inert gazın temizlenmesi azalacağı için *LCI* artar.

Mukus tıkaçı, inflamasyon, solunum yolunun yapısal hasarına bağlı solunum yolu daralmalarında da ventilasyon inhomojenitesi görülebilir (59, 60) LCI yükselmesinin nedeni solunum yolunda birikmiş sekresyon kaynaklı obstrüksiyon, inflamasyona bağlı obstrüksiyon, lokal fibrozis, mukus tıkaçları kaynaklı olabilir.

KF'de solunum kas kuvveti bulguları hala çelişkilidir (61). Literatürde yer alan çalışmalarda erişkin KF'li bireylerin solunum kas kuvvetlerinin sağlıklı bireylere kıyasla azaldığını veya korunduğunu gösteren çalışmalar vardır (62, 63). Bu çalışmalar sonucunda, hiperinflasyonun eğitim etkisi göstererek kas kuvvetinin korunmasında etkili olduğu düşünülmüştür. Azalmasının nedeni olarak ise, düşük yağsız vücut ağırlığı ile ilişkisi olduğu görülmüştür. Kasın görevini sürdürmesi, i kasın iş yapma kapasitesi yani enduransı ile ilişkilidir. Bir süre sonra yorgunluğa neden olduğu için, bazı çalışmalarda kas yorgunluğunun değerlendirilmesinde kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında solunum kas enduransının, kas kuvvetinden daha etkili olabileceği söylenmiştir (64-66). Yapılan bir çalışmada ise KF'li çocuk bireyler ve sağlıklı grubun solunum kas enduransları benzer bulunmuştur (67). KF'de solunum kas kuvvetinin azalmasının solunum kas yorgunluğuna neden olduğu ve böylelikle dispne ve solunum yetmezliğine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (68).

Egzersiz kapasitesi de akciğer tutulumundan etkilenmektedir. Fonksiyonel kapasite ve prognoz hakkında da bilgi verir. Solunum fonksiyonu ve egzersiz testleri hastalığın farklı yönlerini inceleyen ve aralarındaki zayıf ilişki nedeniyle beraber yapılması gereken değerlendirme yöntemleridir (69).

Akciğer tutulumunda görülen bir diğer durum ise patojen kolonizasyonudur. Kronik ya da akut enfeksiyonlara neden olabilirler. Kolonizasyona neden olan en önemli mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, ve *Burkholderia cepacia*. Diğer önemli mikroorganizmalar *Aspergillus fumigatus solunum*, *sinsityal virüs* ve *influenza virus* olarak sıralanabilir.

Pseudomonas aeruginosa solunum yollarında hastalığa neden olan en önemli patojendir. Hastaların % 80'inde 20 yaşında kronik olarak kolonizasyon görülmüştür (70, 71). Alt solunum yoluna yerleşmesi mortalite ve morbidite riskini artırır. İlk zamanlar antibiyotiklere duyarlı olmamalarına karşı ilerleyen dönemlerde bu durum değişir ve patojenlerin kolonizasyonu kronik hale gelir. Zaman ilerledikçe solunum yollarında oluşan inflamatuvar yanıt sırasında oksijen radikalleri bakteri genomunda

mutasyona neden olur (16). Bu durum bakterilerin hem antibiyotiklerden hem de akciğerdeki immün yanıtta korunmalarını sağlar (72-74). *Staphylococcus aureus* 10 yaşından büyük KF'li bireylerin yaklaşık olarak % 50'sinde görülür. morbidite ve mortalite oranı düşüktür. *Burkholderia cepacia* kompleks daha geç dönemde izole edilebilen en ciddi patolojiye neden olan gruptur. Çoğunlukla antibiyotiğe karşı dirençlidirler ve hastadan hastaya çabuk bulaşır.

Mantarlar da KF'de enfeksiyona neden olurken *Aspergillus fumigatus* % 40-60 oranında izole edilmektedir. *Aspergillus*'a bağlı en sık görülen hastalık tablosu Alerjik Bronkopulmoner Aspergillosis (ABPA)'dır. Akciğerin aşırı duyarlılık tepkimesidir. Hastaların %2-15'inde görülür. Patogenezi tam anlaşılmadığı için neden bazı hastalarda görülmediği, neden bazı hastaların duyarlı hale geldiği bilinmiyor (75). ABPA hastaların klinik bulgularının kötüleşmesine neden olur (76, 77)

Gastrointestinal Sistem

KF hastalarının % 85-90'ında GİS tutulumu görülür. Karaciğer hastalığı, safra kesesi taşları, pankreas yetmezliği, pankreatit, distal bağırsak tıkanıklığı sendromu bu sistem anormalliklerinden bazılarıdır (78, 79).

Karaciğer hastalığı erken gelişen bir komplikasyondur ve mortalite nedeni olarak KF'de üçüncü sırada yer almaktadır. KFTR yalnızca safra kesesinin ile ekstrahepatik ve intrahepatik safra kanallarının epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunur (80). KFTR fonksiyonundaki anormallikler safranın akışkanlığını azaltır ve safra kanallarının tıkanmasına, toksit safra asitlerinin açığa çıkmasına, hepatosit zedelenmesine ve sonucunda biliyer fibrozise neden olur (81, 82). Fokal biliyer siroz geç bulgu veren bir tabloya sahiptir. Biliyer siroz portal hipertansiyon ve özefagus kanamalarına neden olabilir. Siroz ve hipertansiyon KF hastalarının % 5'inde ilk 10 yılda görülür (83). Hastaların % 90'ında ağır tanı 20'li yaşlarda konur (83). Erkeklerde daha sık görülür (83). Karaciğer hastalığının prevelansı belirsizdir çünkü belli bir patogenezi yok, çoğunlukla asemptomatik ve spesifik tanı testleri yoktur (83, 84).

Pankreas tutulumunda, pankreatit, pankreatik kist, pankreatik yetmezlik görülür. pankreatik yetmezlik KF'de pankreas salgılarının değişmiş bileşeni, düşük

Ph, düşük salgı hacmi ve yüksek protein içerir, bu durum kanallarda obstrüksiyona neden olur (85-88). Tahrip olmuş pankreasın yerini zamanla adipoz doku alır. KF'li hastalarda pankreatit kist genelde çok küçük boyuttadır. Nadir olarak tüm pankreasa yayılır (89-91). Pankreatit genelde adölesan ve erişkinlerde görülür. Kronik ve akut pankreatit gelişebilir. Kronik pankreatitin gen mutasyonu arasında ilişki mevcut olduğu düşünülmektedir. KFTR disfonksiyonunun kronik pankreatite yol açması, kronik pankreatiti olan hastalarda KFTR gen mutasyonu olabilmesi ve KF'e ait tek bulgunun pankreatit olabilmesi bu durumu desteklemektedir (30, 92, 93). Yıllar içinde pankreas hasarı artar, adacık hücre kaybı meydana gelir ve insülin eksikliği oluşur. Bu da hastalarda KF'e bağlı diyabet gelişmesine neden olur. Ana nedeni insülin yetmezliğidir fakat glukagon metabolizması, glukagon yetmezliği, akut veya kronik enfeksiyon, malabsorpsiyon, karaciğer disfonksiyonu, artmış solunum iş yükü, glukoz metabolizması gibi faktörlerden etkilenir (94). Bu nedenle glukoz toleransı zaman içinde değişiklik gösterir. Prevelansı genel olarak % 12-34 arasındadır fakat yaş ve etnik kökene göre değişiklik gösterebilir (95, 96).

Mekonyum ileusu KF'de en erken bulgudur. Pankreatik yetmezlik ve gen mutasyonu (özellikle F508del mutasyonu) ile aralarında önemli bir ilişki mevcuttur (97). Sınıf I ve II mutasyon hastaları sınıf III'e göre daha düşük risk taşırlar (98). Koyu ve yapışkan mekonyum önce bağırsak distalinde tıkanma, proksimalinde genişleme meydana getirir. Safralı kusma, karın şişliği ve ilk 48 saatte mekonyum çıkışı olmaması şüphelendirir. Koyulaşmış mekonyumun kolonda neden olduğu obstrüksiyon sonucu mekonyum tıkaç sendromu görülür. KF'li adölesan ve genç erişkinlerde % 10-20 oranında görülmektedir. Koyulaşmış ve yapışkan gaitanın neden olduğu distal intestinal obstrüksiyondur. Koyulaşmış intestinal sekresyonlar, dehidratasyon, sindirilmemiş gıda artıkları, pankreatik yetmezlik, ve fekal staza bağlı gelişmektedir (90, 99). Klinik bulguları tam obstrüksiyon gelişmesi durumunda akut bir tablo ve safralı kusma, onun dışında tekrarlayan kramp tarzında sağ alt kadranda ağrısı, sağ alt kadranda palpe edilen kitle, kabızlık, abdominal distansiyon ve gaz.

Gastroözefagiyal reflü KF bireylerde sık rastlanır. KF'li çocuklarda sağlıklı bireylere göre reflü görülme riski 6-8 kat daha fazladır (100). Bunun nedenleri, ila dar, artmış intraabdominal basınç (öksürük kaynaklı), tedavi sırasında yapılan perküsyonlar, midenin geç boşalmasıdır (100).

Rektal prolapsusta, anal kanaldan dışarı doğru koyu kırmızı bazen de kanlı ve mukuslu bir kitle görünümündedir. KF'de en önemli ve tanı koydurucu bulgudur. 1-2,5 yaşlarında KF'li hastaların yaklaşık % 20'sinde görülür (101, 102). Kabızlıktan dolayı gerilme, öksürük kaynaklı intraabdominal basıncın artması ise bağlantılıdır (89, 102).

Malabsorpsiyon KF'de erken görülen bir bulgudur. 1 yaşında % 92 oranında görülür (103). Pankreastaki anormal bikarbonat salınımına bağlı olarak yağ ve yağda çözünen vitaminler ve ince bağırsaktaki genişleme malabsorpsiyona katkıda bulunur (104). Yağ ve protein dışında da karbonhidratlarda da bu durum gelişebilir.

Ürogenital Sistem Tutulumu

Konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna bağlı gelişen azospermi erkeklerde önemli oranda infertileye neden olur (% 90). Kadınlarda da koyu yapışkan mukus nedeniyle infertilite görülebilir.

Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu

KF'li bireylerde kas kuvvet ve fonksiyonları günlük yaşam aktiviteleri için önemlidir. İskelet kaslarının fonksiyonlarının, kasta bulunan KFTR'de meydana gelen anormalliklerden, inaktiviteden ve malnutrisyondan etkilendiği düşünülmektedir (105, 106).

Yakın zamandaki bir çalışmada KFTR'nin iskelet kasının sarkoplazmik retikulumunda olduğu gösterilmiştir. Burdaki klor kanallarının hasarı elektrokimyasal gradiyenti etkiler. Bu da kalsiyum homeostazını bozar ve uyarılma-kasılma bağlantısını etkiler. Bu durum erişkinlerde iskelet kas anormalliklerine neden olabilir (105). Bozulmuş mitokondriyal fonksiyonun da kasılma fonksiyonunu etkilediği öne sürülmüştür (107-109). Bu bozukluklar mitokondrinin yapısal bozukluğu ve enerji metabolizmasındaki bozukluktur (elektron taşıma zinciri değişiklikleri). Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda KF'li bireylerde bozulmuş mitokondriyal fonksiyon için kanıt bulunamamıştır (110, 111).

İskelet kasında meydana gelen bu anormallikler egzersiz intoleransına neden olmaktadır (112). Bunlardan biri de kasın oksidatif kapasitesinin etkilenimidir. Fonksiyonu bozulmuş KFTR ile bağlantılı olarak düşük istirahat adenozin trifosfat

(ATP) konsantrasyonu görülür (105, 113, 114). Bu durum egzersizde üretilen ATP'lerin azalması ile birleştiği zaman kas fonksiyonunu etkiler ve egzersiz intoleransına neden olur (115). ATP'nin tükenmesi KFTR kanallarının kararlılığını ve açılış kapanış döngüsünü etkiler (116, 117). ATP sentezinde etkili olan solunum zinciri proteini mitokondriyal kompleks I, KFTR proteini tarafından düzenlenir bu nedenle eksprasyonu KF'de azalır (109, 118-120).

KF'li hastalarda pulmoner olmayan komplikasyonlardan morbiditeye katkı sağlayan en önemli komplikasyonlardan biri de kemik hastalıklarıdır. İlk 1979 yıllarından tanımlanmıştır (121). Prevelansı 1990'lı yıllarda erişkin ve adölesanlarda artmıştır (122, 123). Hastalıkla birlikte kemikteki mikro değişiklikler, kemik mineral yoğunluğunda azalma özellikle vertebra ve kostaları etkilemektedir (124). KF'de her yaş ve dönemde osteopeni ve osteoporoz rapor edilmiştir ve prevelansın yaşla birlikte arttığı belirtilmiştir (125-127). Ergenlikte % 20 olan bu oran 45 yaşından sonra % 55-65 oranındadır(128). Osteoporoz kemik mineral yoğunluğunu azaltır ve kemikleri daha kırılabilir hale getirir (129). Bu durum vertebra kompresyonlarından kaynaklı olarak zayıflayan vertebralarda kırıklara, kostalarda da kırıklar görülmesine neden olur. KF'de görülen kifoz, azalmış akciğer fonksiyonuna, etkisiz öksürüğe neden olur ve bu durum göğüs fizyoterapisini olumsuz yönde etkiler (126, 130, 131) Pulmoner sistemden bağımsız gelişen bir komplikasyon olmasına rağmen, sonuçları akciğerleri etkilemektedir. Ama akciğer fonksiyon bozukluklarının ve alevlenmelerin kemik hastalığına sahip KF'li bireylerde daha fazla görülüp görülmediği belirsizliğini korumaktadır (131).

2.8. Tedavi

İlaç Tedavisi

KF'de antibiyotik kullanımının amacı enfeksiyonu önlemek, erken dönemde ortadan kaldırmak, akut alevlenmeyi tedavi etmek ve mikroorganizmaların kronik olarak hava yoluna yerleşmesini önlemektir (132). Antibiyotikler oral veya inhale şeklinde alınabilirler. İn hale tedavinin tercih edilmesinin nedeni kısa sürede, doğrudan hava yoluna etki etmektir.

KFTR'deki fonksiyon bozukluğu mukusun yapısının sert ve yapışkan olmasına neden olur. Solunum yollarında enfeksiyona neden olan bu durum o

bölgede nötrofillerin toplanıp parçalanmasına sebebiyet verir. Nötrofillerin bu faaliyeti sonucu Deoksiribonükleik asit (DNA) ve Filamentöz Aktin (F-aktin) miktarını artırır ve bu durum mukusu sertleştirir (133). DNA ve F-aktin yönünden zengin olan mukusun yapısını bozacak iki mukolitik vardır: Dornaz alfa ve hipertolik salin (16).

Solunum yollarındaki inflamasyonun enfeksiyonuna ve ilerleyici akciğer hastalıklarına neden olduğu bilinmektedir. Çeşitli antiinflamatuvar ilaçlar KF tedavisinde kullanılmaktadır. En yaygın ilaçlar makrolit grubu antibiyotikler ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlardır.

KF hastalarında mevcut olan bronkokonstrüksiyon, bronşiyal obstrüksiyon ve enfeksiyonun tedavisi için bronkodilatörler kullanılır. Amaç hasara neden olan mukus klirensinin düzenlenmesidir. Bir diğer kullanım amacı ise hastaların çoğunda gelişen bronşiyal hiperreaktivitenin tedavisidir. Bu tedavi göğüs fizyoterapisi ile birlikte kullanıldığında daha etkili bir yöntemdir.

Akciğer Transplantasyonu

İlk kez 1963 yılında erişkinde yapılmaya başlanan akciğer nakli KF'li hastalarda yaşam kalitesini ve yaşam yılını arttıran önemli bir tedavi yöntemidir. 1992'de FEV_1 sağ kalımın temel belirleyicisi olarak gösterilmiştir (134). Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği (ISHLT)'e göre FEV_1 transplantasyonun ana kriteridir (135). FEV_1 'in % 30'dan düşük olması kriterlerden biridir ancak bu durumu oksijen kullanımı ile yıllarca stabil tutabilen hastalar vardır. Bu nedenle tek kriter değildir (56, 136). Altı dakika yürüme testinin (6DYT) <400 metre (m), parsiyel karbondioksit basıncının ($PaCO_2$) >50 mmHg, pulmoner arter sistolik basıncın > 50 mmHg olması kriterler arasındadır (137).

Aktif *mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu kesin kontraendikasyondur. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* ve ilaçlara dirençli *Mycobacterium abscessus* ile hepatit B ve C göreceli kontraendikasyonlardır (138). Ayrıca eşlik eden diğer hastalıklar (diyabet, depresyon, osteoporoz) ve zayıf beslenme durumu risk faktörleri arasındadır. Transplantasyon sonrası erken dönem sağ kalım 8,3 yıl, 1 yıldan sonra ortalama sağ kalım 10,5 yıldır (139). İlk yılda ölüm nedeninin % 35'ini akciğer enfeksiyonları oluşturur (139).

Gen Tedavisi

Gen tedavisinde amaç normal KFTR proteini üreten geni bronş epitel hücrelerine yerleştirebilmektir. Bugüne kadar hastaların % 4-5'indeki moleküler bozukluğu düzelten ilaçlar olmuştur. F508del mutasyonunun düzeltilmesi 12 yaşından büyük hastalar için üçlü ilaç kombinasyonu ile sağlanmaktadır (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor) (140). Bu tedavi, KFTR disfonksiyonunun giderilmesinde önemli rol oynamaktadır. Ancak akciğerdeki mevcut hasarı geri döndüremez. Günümüzde gen tedavisine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Henüz beklenen sonucu vermemiştir fakat 2016 yılında yapılan bir çalışma umut vericidir (141).

Beslenme Tedavisi

KF'de beslenme durumu akciğer fonksiyonu ile ilişkilidir. Beslenme durumu kötüleştiğinde yağ oranı azalır bu durum kas kütlesi kaybına doğru ilerler (16). Öksürük kuvveti azalır ve havayollarında sekresyon birikimi artar.

Temel amaç vücut kütle indeksini (VKİ) normal tutmaktır. Hastalar enerjilerinin % 35-45'ini yağlardan, % 15-20'sini proteinlerden geri kalanını karbonhidratlardan sağlamaktadırlar (142). Hastalarda alınan ve tüketilen enerji arasında dengesizlik mevcuttur. Bu durum enerji açığına neden olmaktadır. Yeterli kaloriyi alamayan hastalar oral ürünler ile desteklenmelidirler. Bunun yararlı olmadığı durumlarda hastalarda enteral beslenme veya nazogastrik sonda ile beslenme kullanılır.

Pankreasta bikarbonat salgısı azalmıştır ve oluşan asidik ortam enzim aktivasyonunu azaltır, safra tuzlarının çökmesine neden olur. Bu durum yağ emiliminde azalmaya neden olur (143). Ayrıca kalın mukus tabakası da emilimi engeller. Pankreas yetmezliği olan hastalarda enzim replasman tedavisi uygulanır. Bu şekilde % 85-95 oranında yağ emilimini sağlamak mümkündür. Yağda eriyen vitaminler ile de beslenme desteklenir.

Tuz kaybının çok görüldüğü bu hastalarda Na desteği yapılır. Bozulmuş yağ emilimi ve D vitamini eksikliğine bağlı olarak Ca emilimi de bozulmuş olabilir. Ayrıca emilim problemleri, kronik inflamasyonlar, kanamalar demir eksikliğine yol

açar. Tüm bu durumlar mineral takviyesi ise destek sağlanarak en aza indirilir veya giderilir (16).

2.9. KF'de Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Havayolu Temizleme Teknikleri

Akciğerde kalın ve yapışkan mukus salgısı enfeksiyonlara neden olur. Ağır hava yolu hasarı ve akciğerde fonksiyon bozukluğu meydana getirir. Mukus klirensini arttıran tedavi yöntemleri bu sorunların ilerlemesini önlemek için kullanılır. Havayolu temizleme teknikleri ile yapışkan mukus hava yolundan temizlenir. Tanı konulunca başlayan tedavi ilerleyen yaşlarda kişinin kendisine de uygulaması için öğretilir (144). İncelenen bir çalışmada kısa vadede etkisi görülen bu yöntemin uzun vadedeki etkinliğini için yeterli kanıt bulunamamıştır (145). Ancak yapılan bir çalışmada üç hafta bu tekniklere ara verildiği zaman enfeksiyonların tekrar ettiği görülmüştür (146).

Aktif solunum teknikleri döngüsü (ASTD): Solunum kontrolü, torakal ekspansiyon egzersizleri ve zorlu ekspirasyon tekniğinden oluşur. Sekresyonun mobilizasyonu ve havayolundan temizlenmesi için bu yöntemin etkili olduğu bilinmektedir. Postüral drenaj pozisyonları ile birlikte uygulanır. Bir pozisyondan 10 dakikadan fazla kalınmaması önerilir. Zorlu ekspirasyon tekniği kişiyi rahatsız edecek şekilde yapılmamalıdır. Bir seansta en fazla iki pozisyon kullanılmalıdır (16)

Otojenik drenaj: Farklı akciğer volümlerinde yapılan bir uygulamadır. Amaç öksürük ve zorlu ekspirasyon manevraları ile olabilecek hava yolu kapanmalarını önlemektir (147). Düşük hacimdeki solunum periferdeki mukusun hareketini sağlar. Tidal volümde yapılan solunum, üst ve orta havayollarındaki mukusu hareketlendirir. Son aşama çıkartma aşamasıdır ve en yüksek hacimde nefes alınıp verilir (16).

Pozitif ekspiratuar basınç (PEP) tedavisi: Bu tedavideki amaç küçük havayollarındaki sekresyon kaynaklı tıkanıklığı azaltmaktır. Kollateral ventilasyonu arttırarak mukus atılımına yardımcı olur. Ekspirasyon ortasında 10-20 cmH₂O kadar bir basınç uygulanır. Havayoluna uygulanan bu basınç hava hacminin artmasını sağlayarak tıkanıklığın arkasında birikir fonksiyonel kapasiteyi geçici olarak arttırır.

Basınç değişimi sekresyonu daha büyük havayollarına iterek çıkarılmasını kolaylaştırır (148, 149).

Ossilatuar PEP tedavisi: Titreşim ile hava akışını sağlayan PEP ile kombine cihazları içerir. *Flutter* pipoya benzer ve uç kısmında çelik bir top vardır. Basınç 10-25 cm H_2O (santimetre su) ulaştığı zaman ekspratuvar basınç yükselir. Sürekli tekrarlanan bu hareket sonucu havayollarında titreşim meydana gelir. Etkisi yer çekimine bağımlıdır bu nedenle kişiye en uygun pozisyon bulunur (150). *Acapella'nın* da çalışma sistemi benzerdir. Yerçekiminden bağımsızdır, istenilen pozisyonda kullanılabilir (151). *RC-Cornet* yine aynı amaç için kullanılır. Pozisyon değişikliği ile cihazdaki borunun bükümü artar ya da azalır bu da farklı basınçlar meydana getirir (152).

Yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu: Hasta tarafından da rahatça kullanılabilen yelek, kompressör aracılığı ile eksternal göğüs duvarı ossilasyonu oluşturur. Tekrarlı öksürüğe benzeyen koparma kuvveti sağlar (151). Mukus viskozitesini azalttığı ve ventilasyon dağılımını arttırdığı bulunmuştur (153).

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV): NIMV ile pozitif basınç maske aracılığı ile verilir. İnspiratuvar kas kuvveti, küçük solunum yolları fonksiyonlarında iyileşme, oksijen saturasyonu ve nefes darlığı algısında azalma gibi etkiler vardır Hacim ya da basınç kontrollü ventilatörler kullanılır. ASTD uygulaması sırasında da kullanılabilir (16).

Intrapulmoner Perküsif Ventilasyon (IPV): Kısa patlamalar oluşturan pozitif basınç ventilatörüdür (154). Sağladığı yüksek hava akışı ve perküsyon sayesinde öksürük stimülasyonu oluşturur. Bu sayede ventilasyon dağılımı olumlu yönde etkilenir, havayolu kollapsı önlenir, havayolları açılır ve sonucunda oksijenasyon, dinamik hacim ve mukus hareketi artar.

Postüral drenaj ve manuel teknikler: Postüral drenaj çeşitli pozisyonları içeren bir havayolu temizleme tekniğidir. 12 farklı pozisyonu mevcuttur. Yer çekimi yardımı ile sekresyonları hareketi ve atılımı kolaylaştırır. Sekresyonların arkasında hava akımı birikir ve santral solunum yollarına doğru taşınmasını sağlar(155). Kontraendike durumlara dikkat edilmelidir. Bu durumlarda modifiye postüral drenaj pozisyonları kullanılabilir. Modifiye pozisyonlarda baş aşağı olanlar kullanılmaz.

Bunlara yardımcı olarak manuel teknikler kullanılabilir. Bu teknikler sayesinde yapışkan mukusun hareketi kolaylaşır. Perküsyon ritmik vuruşlar, vibrasyon belli bir şiddette titreşim içeren tekniklerdir.

Fonksiyonel Kapasite ve Egzersiz

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) aerobik kapasitenin ölçülmesinde altın standarttır (156). Avrupa KF Topluluğu Egzersiz Çalışma Grubu tarafından önerilen egzersiz testidir. Egzersiz limitasyonlarını metabolik, solunum veya kardiyovasküler olarak değerlendirmeleri net bir şekilde sunar. Saha testleri daha pratik ve düşük maliyetli oldukları için klinikte tercih edilmektedirler. 10 metre mekik yürüme testi yaygın olarak kullanılır. KF'li çocuklarda yapılan bir çalışma sonucundan KPET'e göre dispne algısı ve yorgunluk daha düşük çıkmıştır (157). Amerikan Spor Hekimliği Koleji'nin (ACSM) 2010 yılında yayınladığı verilere göre egzersiz eğitiminin etkili olabilmesi için altı hafta boyunca, haftada üç veya beş gün, 20-30 dakika maksimum kalp hızının % 55-% 64'ünde uygulanmalıdır (156). KF'li bireylerde kas kuvvetinde azalma görülmektedir. Bu nedenle egzersiz eğitimlerine kuvvet eğitimleri de dahil edilmelidir

KF'de yaşın ilerlemesi ile birlikte dirençli bakteri kolonizasyonları, artan pulmoner alevlenme sıklığı, endokrin komorbiditeleri, beslenme bozuklukları ile fonksiyonel kapasite olumsuz yönde etkilenir. Havayollarında meydana gelen kronik inflamasyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar geri dönüşümsüz akciğer hasarına neden olurlar. Havayolu obstrüksiyonunun da eşlik ettiği akciğer hastalığı meydana gelir. Egzersiz kapasitesi de akciğer tutulumundan etkilenmektedir. KF'li bireylerde egzersiz kapasitesi bağımsız bir mortalite belirleyici olduğunu ve artan egzersiz kapasitesi ile sağ kalımın 7-12 yıl arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (158, 159) (160). Fonksiyonel kapasite ve prognoz hakkında da bilgi verir. KF'li çocuklarda artmış aerobik kapasitenin, azalmış hastaneye yatış ile ilgisi olduğu görülmüştür (161). Yetersiz beslenme, kaslarda oluşan anormallikler, fiziksel inaktivite egzersiz intoleransına neden olur (162-164). Ayrıca meydana gelen sistematik hastalıklar ve yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkiler. Egzersiz kapasitesinin azalmasına neden olur; bundan dolayı, erken yaşta egzersize başlamak hastaların yaşam sürelerince egzersiz kapasitelerini koruyabilmesini sağlamaktadır (165). Düzenli egzersiz

osteoporozu önler ve kemik mineral yoğunluğunu arttırır, insülin duyarlılığını arttırır ve sistemik inflamasyonu azaltır bu sayede glisemik kontrolü sağlayarak tip 1 diyabeti önler (166) (167). Havayolu temizleme teknikleri ile birlikte yapıldığında sekresyon atılımını kolaylaştırır (168).

Sonuç olarak KF başta solunum sistemi olmak üzere kas-iskelet, GİS ve ürogenital sistemleri etkileyen hastalıktır. Bu tutulumlar hastalığın prognozu ve mortalitesi açısından önemli birer parametredir. İlerleyen yaş ile birlikte hastalığın getirdiği problemler artmaktadır. Literatür incelendiğinde erişkin KF'li bireylerin fonksiyonel kapasite ve solunum parametrelerini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen, yürüme parametrelerinin solunum ve fonksiyonel kapasite ile birlikte incelendiği çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalar yeterli sayıda değildir ve bu parametreler birbirleri ile karşılaştırılmamıştır. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bu parametrelerin sağlıklı kontrollerle incelenmesi pulmoner rehabilitasyon programlarına yürüme eğitimlerinin eklenmesi ile ilgili gelecek çalışmalara ışık tutacaktır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Erişkin KF'li bireylerin fonksiyonel kapasite, yürüme ve solunum parametrelerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırması amacıyla yaptığımız çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Fakültesi Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan **GO 18/1146** karar numarasıyla 26/12/2018 tarihinde etik kurul onayı alındı.

3.1.Bireyler

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda KF tanısı konulan ve araştırmaya katılmaya gönüllü 18 yaşından büyük erişkin 23 KF'li birey ile 18 yaşından büyük hastanesi içinden, hastane dışından veya hasta yakınlarından araştırmaya katılmaya gönüllü 23 erişkin sağlıklı birey alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilebilme kriterleri;

- ✓ 18 yaş üstü gönüllü olmak,
- ✓ Ter testinin sonucunun pozitif çıkması;
- ✓ Sodyum >70 mmol/L
- ✓ Klor ür >60 mmol/L
- ✓ Bilgilendirilmiş onam formu imzalayan hastalar,
- ✓ Akut alevlenme bulgusu olmayan hastalar (son 30 günde).

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri;

- ✓ Hemodinamik instabilite,
- ✓ Masif hemoptizi,
- ✓ Pnömotoraks,
- ✓ Non-invaziv mekanik ventilasyonun sürekli kullanımı
- ✓ Değerlendirmeleri engelleyici kardiyak, ortopedi veya travma komplikasyonu olanlar,
- ✓ Nakil listesinde olanlar,
- ✓ İleri gastroözofageal reflüsü olanlar,

✓ Gebe olan hastalar.

Çalışmaya bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireyler dahil edildi. Çalışmaya katılan KF'li ve sağlıklı bireylere çalışmanın amacının ve içeriğinin anlatıldığı aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

3.2.Yöntem

Çalışmaya katılan bireylerin demografik bilgileri kaydedildi. Fonksiyonel kapasiteleri, yürüme ve solunum parametreleri, periferik kas kuvvet ve endüransı ve deri kıvrımı ölçümleri değerlendirildi. Yaşam kalitesi ile anksiyete ve depresyon durumu anketler ile değerlendirilerek kaydedildi.

3.2.1 Demografik Bilgilerin Kaydedilmesi

Katılımcıların kod, yaş, tanı, vücut ağırlığı, boy uzunluğu ölçümleri, VKİ, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek, özgeçmiş, soygeçmiş, KF ile ilgili özellikler ve klinik bulgular, eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar, sigara, alkol ve egzersiz alışkanlıkları değerlendirilip kaydedildi. Öksürük, balgam ve dispne durumu değerlendirilip kaydedildi.

3.2.2 Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümleri

Deri kıvrım kalınlığının ölçülmesi bize genel ve bölgesel yağlanma hakkında bilgi verir. "Skinfold" adı verilen özel kaliperle ölçümler yapılır. Kolay ve hızlı ölçümün yanı sıra cihaz ucuz ve taşınabilir olması ve referans değerlerinin mevcut olmasından dolayı (169) tercih edilen bir yöntemdir. Özel veya genel denklemler kullanılarak yağlı ve yağsız kitle hesaplanabilir (170). Yapılan ölçümlerde "Siri" formülü (171) ile vücut yağ yüzdesi (VYY) ve Jackson ve ark. (172) geliştirdiği formül ile vücut yoğunluğu hesaplandı. Daha sonra aşağıdaki formül kullanılarak bireylerin vücut yağ ağırlığı (VYA) ve yağsız vücut ağırlığı değerleri (YVA) hesaplandı.

$$VYA \text{ (kg)} = (VA \times \% VY) / 100$$

$$YVA \text{ (kg)} = VA - VYA.$$

Ölçümlerde yağ dokusunun sıkıştırılabilmesine dikkat edilmelidir. Genellikle doku suyu fazla olduğu zaman, deri ve yağ dokunun sıkışabilme derecesi de daha yüksek olmaktadır (173). Ölçüm esnasında;

- ✓ Ölçüm için deri tutulduğu zaman arada kas dokusunun bulunmamasına,
- ✓ Ölçüm yapılacak yerin 1 cm uzağında baş ve işaret parmağı ile derinin tutulmasına,
- ✓ Ölçüm tamamlanıncaya kadar parmak ile aynı basınç uygulanmasına,
- ✓ Ölçüm süresinin 1-2 saniye olmasına,
- ✓ Her bölgede en az iki ölçüm yapılmasına ve ölçümler arasında zaman olmasına,
- ✓ Ölçümlerin ayakta dik duruş pozisyonunda ve sağ taraftan yapılmasına dikkat edildi(173).

Göğüs: Erkeklerde göğüs ucu ile anterior aksiller çizgi uzaklığının ortasından, kadınlarda aynı uzaklığın 1/3 aksillaya yakın kısmından diagonal olacak şekilde ölçümler yapıldı (173).

Aksillar: Kollar öne doğru uzatılmış pozisyondayken ölçüldü. Xiphoid çıkıntından çizilen yatay çizginin orta aksillar çizgiyi kestiği noktadan, yere paralel olacak şekilde ölçümler yapıldı (173).

Triseps: Dirsekler ekstansiyonda iken akromion ile olekranon arasında orta noktadan vertikal olacak şekilde ölçümler yapıldı (173).

Subskapular: Skapulanın inferiorundan vertebral kenara doğru çizilen 1-2 cm'lik çizgi üzerinden 45 derecelik açı ile diagonal olacak şekilde ölçümler (173).

Abdominal: Umblikusun 2-3 cm lateralinden vertikal olacak şekilde ölçümler (173).

Suprailiak: Anterior aksillar çizginin krista iliaka üzerindeki noktasından 45 derecelik açı ile diagonal olacak şekilde ölçümler (173).

Uyluk: Vücut ağırlığı ölçüm yapılmayan ayak üzerine verilecek şekilde, ölçüm yapılan ekstremitede diz hafif fleksiyonda, ayak yer ile temas halinde iken ölçüm yapıldı (173). Kalça eklemi ile patellanın proksimali arasındaki uzaklığın orta noktasından vertikal şekilde ölçüm yapıldı (173).

Jackson ve ark'nın (172) geliştirdiği vücut yoğunluğu formülü:

$$BD = 1,0970 - 0,00046971(X) + 0,00000056 (X)^2 - 0,00012828 (A)$$

BD = Body density (Vücut Yoğunluğu)

X = Göğüs, aksilla, triseps, subskapula, abdomen, suprailiak ve uyluk deri kıvrım kalınlığının toplamı (mm)

A = Yaş

$$\text{Siri Formülü: \% Yağ} = (4,95/BD - 4,50) \times 100$$

3.2.3 Solunum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Ölçümler spirometre (Spirolab III, Spirolab, Medical International Research, Roma, İtalya) ile yapıldı. Değerlendirmede FEV_1 , FVC, (FEV_1/FVC) ve maksimal ekspirasyon ortası akım hızı ($FEF_{\%25-75}$), değerleri kaydedildi (Şekil 3.1). Test, birey oturma pozisyonunda iken ve ard arda üç tekrar şeklinde yapıldı ve maksimum değer kaydedildi (174).



Şekil 3.1. Solunum fonksiyon testi

3.2.4. Solunum Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi

Taşınabilir ağız içi basınç ölçüm cihazı (Micro Medical MicroMPM, Kent, İngiltere) ile maksimal ekspiratuar basınç (MEP) ve maksimal inspiratuar basınç (MIP) ölçümleri yapıldı (Şekil 3.2). MIP için birey oturma pozisyonunda iken cihaz ağız içine dudak-diş ve dile temas edecek şekilde yerleştirildi. Burun klips ile kapatıldı. Yavaşça maksimum ekspirasyon ve ardından hızlı bir maksimum inspirasyon ile ölçüm yapıldı. En az 1,5 saniye süren manevrada 1 saniye boyunca elde ettiği maksimum değer kaydedildi (175). MEP için birey oturma pozisyonunda iken ağız içine dudak-diş ve dile temas edecek şekilde yerleştirildi. Burun klips ile kapatıldı. Maksimum inspirasyondan sonra hızlı bir ekspirasyon ile ölçüm yapıldı. En az 1,5 saniye süren manevrada 1 saniye boyunca elde ettiği maksimum değer kaydedildi (175). MIP ve MEP değerleri cinsiyet ve yaşa göre beklenen değerlerin yüzdesi olarak skorlandı. Ölçümler yorumlanırken Black ve Hyatt'ın eşitlikleri referans olarak alındı (176).

Erkek:

20-54 yaş MIP=129-(Yaş x 0,13)

55-86 yaş MIP= 122-(Yaş x 0,79)

Erkek:

20-54 yaş MEP= 229+(Yaş x 0,08)

55-80 yaş MEP = 353-(Yaş x 2,33)

Kadın:

20-54 yaş MIP=100-(Yaş x 0,39)

55-80 yaş MIP=120-(Yaş x 0,25)

Kadın:

20-54 yaş MEP = 158-(Yaş x 0,18)

55-86 yaş MEP = 210-(Yaş x 1,14)



Şekil 3.2. Solunum kas kuvveti ölçümü

3.2.5. Solunum Kas Endüransının Değerlendirilmesi

Sabit eşik yükünde solunum kas endürans testi için Power Breathe (HaB International Ltd. Southam, İngiltere) kullanıldı. Birey oturma pozisyonunda iken cihaz ağız içine yerleştirildi ve burun klips ile kapatıldı. Maksimal inspiratuar basıncın % 60'ında uygulandı. Bireyden yapabildiği kadar nefes alıp vermesi istendi ve süre kaydedildi. Değerlendirmeye başlamadan önce hastalara, test sırasında çok fazla nefes darlığı hissederseniz cihazı çıkarabileceğiniz, bu şekilde testin biteceği söylendi. Test süresi sonu olarak kaydedildi.

3.2.6. Periferik Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi

Diz ekstansiyonu, omuz abduktör ve omuz fleksör kaslarının kuvvet ölçümleri Lafayette Manual Kas Test Sistemi Model-001165 (Lafayette Instrument Company, Lafayette IN, ABD) ile yapıldı. Kişi maksimum kuvveti açığa çıkarabilmesi için cesaretlendirildi. Sağ ve sol taraflar için üç ölçüm yapıldı ve en iyi değer kaydedildi. Sağ ve sol taraf arasındaki fark kilogram olarak karşılaştırıldı. El

kavrama kuvveti ölçümleri için el dinamometresi kullanıldı (Jamar (TEC, Clifton, NJ, ABD). Sağ ve sol el için üç ayrı ölçüm yapıldı ve ortalamaları kaydedildi.

Diz ekstansiyonu (m.quadriceps femoris): Bireyler dizleri sarkacak şekilde yatak kenarına oturtuldu ve diz altına havlu konuldu. Kollar göğüs hizasında çaprazlandı. Diz 180 derece ekstansiyonda iken izometrik kuvvet sağ ve sol taraf için üçer defa olacak şekilde ölçüldü.

Omuz abduksiyonu (m.Supraspinatus-m.Deltoideus-orta lifleri): 90 derece omuz abduksiyon ölçümü için kişi oturur pozisyonda iken ölçülen kol 90 derece abduksiyona getirildi ve direnç dirsek ekleminin biraz üzerinden verilerek sağ ve sol için 3'er defa olacak şekilde ölçüm yapıldı.

Omuz fleksiyonu (m.Choracobrachialis- m.Deltoideus-anterior lifleri): 90 derece omuz fleksiyonu ölçümü için kişi oturur pozisyonda iken test edilecek kol 90 derece fleksiyona kaldırıldı. Dirsek hafif fleksiyonda iken direnç dirsek ekleminin biraz üzerinden verilerek, sağ ve sol için üçer defa olacak şekilde ölçüm yapıldı.

El kavrama kuvveti: Ölçüm sırasında kişinin elinin terli olmamasına dikkat edildi ve her ölçümden önce kurutuldu. Test yapılacak kişi oturtuldu. Kol gövdeye bitişik, dirsek 90 derece fleksiyonda ve el bileği nötral pozisyonda iken ölçüm yapıldı. Sağ ve sol el için üç ayrı ölçüm yapıldı ve ortalamaları kaydedildi.

3.2.7. Periferik Kas Endüransının Değerlendirilmesi

Bireylerin, her biri bir set olacak şekilde 30 saniye boyunca yaptığı mekik, şınav ve squat sayıları kaydedildi. Yapamayan hastalar, nedenleri ile beraber ayrıca kaydedildi. Setler arasında kişinin kalp hızı dinlenme durumuna ulaşana kadar beklendi. Test öncesi ve sonrası kalp hızı ve saturasyon (Fingertip Pulse Oximeter, Beijing Safe Heart Technology Ltd, Çin) değerleri kaydedildi.

Mekik için, kişi uzanırken dizler fleksiyona getirtildi ve kollar yanda olacak şekilde ölçüm yapıldı. Ayak bileklerinden tutularak stabilizasyon sağlandı.

Squat yaparken kişinin kollar önde (90 derece omuz fleksiyonu) dik duruş pozisyonunu korumasına dikkat edildi. Dizler 90 derece fleksiyona gelene kadar çöküp-kalkarak squat tamamlandı.

Şınav pozisyonunda ise kişiden bacakları omuz genişliğinde açması istendi. Dirsekler ekstansiyonda ve kollar omuz hizasındaki parmak ucunda duracak şekilde pozisyon sağlandı. Hareket esnasında gövde-pelvis postürünün bozulmamasına, diz ekstansiyonunun korunmasına ve dirseklerde fleksiyon-ekstansiyon hareketinin açığa çıkmasına dikkat edildi.

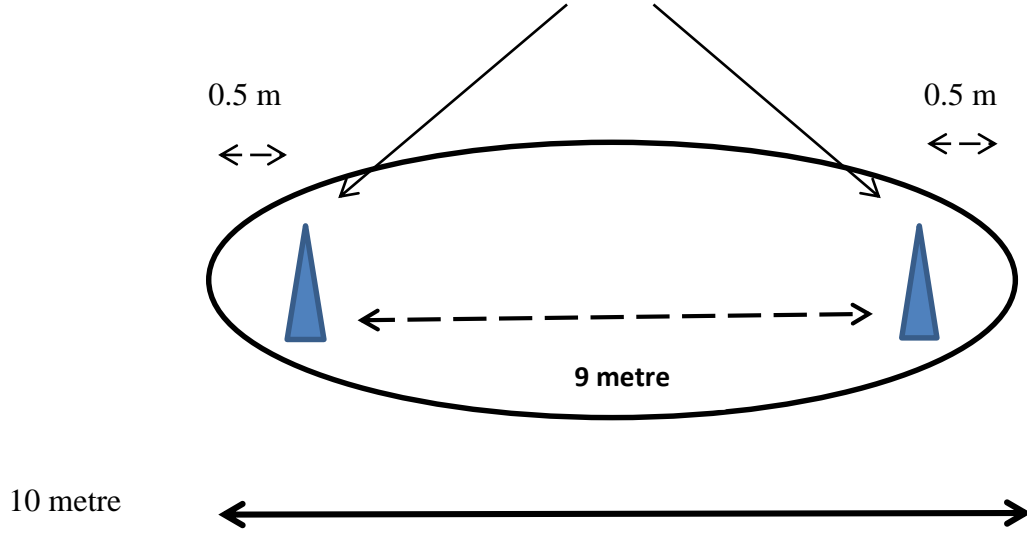
3.2.8. Egzersiz Kapasitenin Değerlendirilmesi

Değerlendirme için artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) kullanıldı (Şekil 3.3). Aralarında 9 metre olan iki koni ve konilerin etrafında 0,5 metrelik dönüş mesafesi ile toplam 10 metrelik bir koridorda uygulanan testte, her 10 metre bir tur olarak kaydedilir. CD çalar/kasetten gelen üç “bip” sesi ile başlayan testte bireyden hızını kendi ayarlayacak şekilde iki koni arasında yürümesi veya koşması istenir. Aralardaki tek “bip” sesi bir mekik turunun tamamlandığına işarettir. Her bir dakikada üç “bip” sesi diğer seviyeye geçildiği anlaşılır ve hız arttırıldı. Başlangıç hızı 0,5 m/sn her bir dakikanın sonunda hız 0,17 m/sn artmaktadır(177).

Test öncesi bireylerin oksijen saturasyonları (Fingertip Pulse Oximeter, Beijing Safe Heart Technology Ltd, Çin), kan basınçları, kalp hızları, modifiye Borg skalası ile de dispne, quadriceps ve genel yorgunlukları değerlendirilip kaydedildi. Bireyler gelen sinyalle teste başladı ve ilk dakika yani üç mekik turu teste adapte olmaları için fizyoterapist eşliğinde yürüdüler. Test boyunca hızını arttırabilmeleri için sözlü olarak teşvik edildi (178).

Birey iki koni kaçırma, düşme, devam edemeyecek şekilde nefes darlığı, oksijen saturasyonunda düşme (\leq % 85), yorgunluk belirtisi gösterdiğinde, kan basıncı 180/115 mmHg veya maksimum kalp hızına ulaştığı zaman test sonlandırıldı (178).

Test sonrası bireylerin oksijen saturasyonları, kan basınçları, kalp hızları, modifiye Borg skalası ile de dispne, quadriceps ve genel yorgunluk düzeyleri değerlendirilip kaydedildi. Test sonunda bitirme nedeni, mekik sayısı ve yürüme mesafesi (metre cinsinden) kaydedildi. Test sırasında doku oksijenasyonunu değerlendirmek için giyilebilir laktat ölçüm cihazı kullanıldı (BSXinsight, BSX Athletics, Boston, ABD).

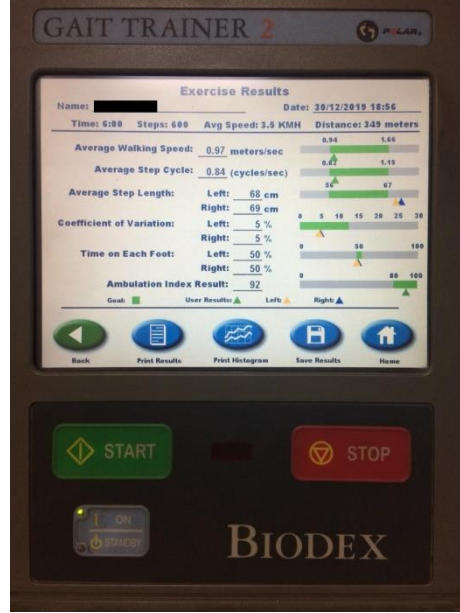


Şekil 3.3. Artan hızda mekik yürüme testi

3.2.9. Yürüme Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Yürüyüş analizi cihazı ile (Biodex Medical Systems, Biodex-Gait Trainer-RTM600-New York, ABD) değerlendirildi. Bireylerin yürüme döngüsü (saniye), yürüme hızı (m/sn), maksimum yürüme mesafesi (m), adım uzunluğu (m), adım

sayısı ve ambulasyon indeksi gibi çeşitli parametreler bu cihaz üzerinde altı dakika boyunca yürütme esnasında değerlendirildi ve kaydedildi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Yürüyüş analiz cihazı sonuçları

3.2.10. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesini SF-36 'Short Form-36' anketi ile değerlendirildi. Anket 1992 yılında Ware ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (179).

Bireyler kısa sürede kendi kendilerine uygulayabilirler. Bu yüzden kolay, her tür hastalıkta kullanılabilen geçerli ve güvenilir bir ankettir.

Bu anket sekiz ayrı skaladan oluşur;

- ✓ Fiziksel fonksiyon,
- ✓ Fiziksel nedenlere bağlı rol kısıtlamaları,
- ✓ Emosyonel nedenlere bağlı rol kısıtlamaları,
- ✓ Mental sağlık,
- ✓ Vitalite (enerji) ,
- ✓ Ağrı,
- ✓ Genel sağlık durumu,
- ✓ Sosyal fonksiyon.

Her bir alt parametrenin hesaplanması ayrıdır. Alt parametrelerin skorları toplanmaz. “0” kötü sağlık durumunu “100” iyi sağlık durumunu ifade eder. Anket çalışmaya katılan bireyler tarafından doldurulup cevaplandı. Tüm parametrelerin skorları hesaplanıp kaydedildi. Anketin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır (180). Anketin toplumumuz için norm değerlerinin belirlenme çalışması Demiral ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılmıştır.

3.2.11. Anksiyete ve Depresyon Durumunun Değerlendirilmesi:

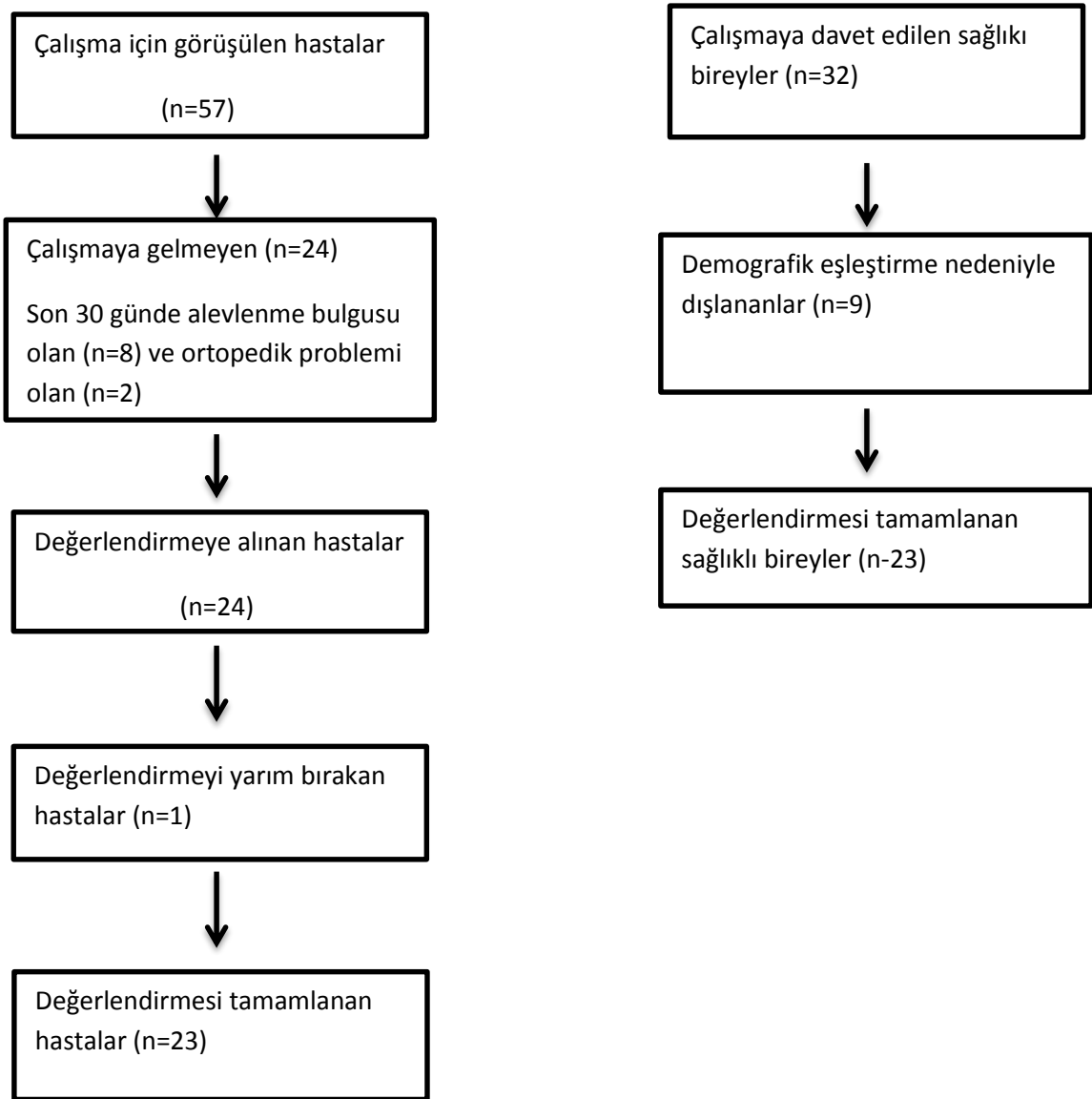
Anksiyete ve depresyon durumunun değerlendirilmesi için HAD (Hastane Anksiyete ve Depresyon) Ölçeği kullanıldı. Zigmond ve Snaith 1983 yılında geliştirdiği bu anketin amacı tanı koymak değil, bireylerin anksiyete ve depresyon durumunun belirlemektir. Toplamda 14 skordan oluşan bu anket yedi soru anksiyete durumunu (tek rakamlı sorular), yedi soru depresyon durumunu (çift rakamlı sorular) değerlendirmemizi sağlar (181). En düşük puan “0” en yüksek puan “21” dir. Ankette 0-7 puan normal kabul edilirken 11 ve üstü anksiyete ve depresyona işaret etmektedir. Bu ankette bireyler soruları kendileri cevaplamıştır. Toplam skor hesaplanıp kaydedilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G-Power 3.1 (G-Power, Brunsbüttel, Almanya) programı kullanıldı. Alfa % 5, testin gücü % 80 olacak şekilde örneklem büyüklüğü her bir grupta 23'er birey olmak üzere n=46 olarak hesaplandı. Verilerin analizi Windows tabanlı SPSS 23 (SPSS Inc., Chicago, ABD) ile yapılmış ve sonuçlar % 95 güven düzeyinde değerlendirilmiştir. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama±standart sapma değerleri ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Çalışmada grup değişkeni ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin analiz edilmesi amacıyla Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımlarının kontrolünde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında ‘Student t’ testi kullanıldı. Yanılma olasılığı p<0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamız için Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda KF tanısı ile takip edilen 57 birey ile görüşüldü. Onaltı hastanın çalışmaya katılmak istememesi, sekiz hastanı şehir dışından gününbirlik gelmesi, 10 hastanın dahil edilme kriterlerine uymaması ve bir hastanın değerlendirmeyi yarım bırakmasından dolayı, 23 birey ile çalışma tamamlandı. KF'li bireyler ile benzer demografik özelliklere sahip 32 sağlıklı birey çalışmaya davet edildi ve 23 sağlıklı birey ile çalışma tamamlandı. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Akış şeması

Çalışmaya katılan bireylerin fiziksel özellikleri değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 4.1’de gösterilmiştir. KF’li bireylerin yaş ortalamaları $23,61 \pm 3,07$ yıl, boy uzunluğu ortalamaları $167,04 \pm 7,66$ cm, vücut ağırlığı ortalamaları $58,3 \pm 13,10$ kg ve VKİ ortalamaları $21,25 \pm 3,69$ kg/ m^2 idi. Sağlıklı bireylerin yaş ortalamaları $22,26 \pm 3,02$ yıl, boy uzunluğu ortalamaları $171,96 \pm 8,43$ cm, vücut ağırlığı ortalamaları $66,57 \pm 9,84$ kg ve VKİ ortalamaları $22,43 \pm 2,17$ kg/ m^2 idi. Boy ve vücut ağırlığı ölçümleri sağlıklı ve KF’li grupları arasında anlamlı derecede farklılık gösterirken ($p < 0,05$), yaş ve vücut kütle indekslerinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Sağlıklı grubun boy ve vücut ağırlığı ortalaması KF’li gruptan anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,05$)

Tablo 4.1. KF’li ve sağlıklı bireylerin fiziksel özellikleri

	Kistik Fibrozis (n=23)	Sağlıklı (n=23)	
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	p
Yaş (yıl)	$23,61 \pm 3,07$	$22,26 \pm 3,02$	0,140
Boy Uzunluğu (cm)	$167,04 \pm 7,66$	$171,96 \pm 8,43$	0,044*
Vücut Ağırlığı (kg)	$58,3 \pm 13,10$	$66,57 \pm 9,84$	0,018*
Vücut kütle indeksi (kg/ m^2)	$21,25 \pm 3,69$	$22,43 \pm 2,17$	0,195

Student t testi, * $p < 0,05$.

Çalışmaya katılan bireylerin VKİ ile tanı grupları arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Sağlıklı grubun % 13’ü zayıf, % 87’si normaldir. KF’li grubun % 21,7’si zayıf, % 65,2’si normal, % 8,7’si hafif kilolu, % 4,3’ü obezdir. VKİ gruplarında KF’li ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark derecede fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.2. KF’li ve sağlıklı bireylerin VKİ sınıflandırma sistemine göre dağılımları

VKİ sınıflandırma	Kistik Fibrozis (n=23)		Sağlıklı (n=23)		χ^2	p
	n	n	n	%		
Zayıf	5	21,7	3	13	4,214	0,239
Normal	2	8,7	20	87		
Hafif kilolu	2	8,7	0	0		
Obez	1	4,3	0	0		

* χ^2 : Ki-kare testi, VKİ: Vücut Kütle İndeksi

Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Gruplara göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde; KF'li grubun % 56,5'i erkek, % 43,5'i kadındı. Aynı şekilde sağlıklı olanların % 56,5'i erkek, % 43,5'i kadındı. Aynı şekilde. Cinsiyet dağılımında iki grup arasında anlamlı derecede fark bulunmadı ($p>0,05$). Medeni durum ile çalışmaya katılan bireyler arasındaki ilişki incelendiğinde KF'li grubun % 95,7'si bekar ve % 4,3'ü evliydi. Sağlıklı olanların % 95,7'si bekar ve % 4,3'ü evliydi. Medeni durumda her iki grup arasında anlamlı derecede fark bulunmadı ($p>0,05$). Eğitim düzeyi ile çalışmaya katılan bireyler arasındaki ilişki incelendiğinde; KF'li grubunda ilköğretim mezunu olanların oranı % 4,3, ortaöğretim mezunları oranı % 8,7, lise mezunları oranı % 34,8, lisans mezunu olanların oranı % 52,2'idi. sağlıklı grubun % 78,'ü lisans ve % 21,7'si yüksek lisans mezunuydu. Eğitim düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Mesleklere göre dağılım incelendiğinde; KF'li grupta serbest meslek sahibi kişilerin oranı % 30,4, memur olanların oranı % 21,7, işsiz olanların oranı % 39,1 olup öğrenci olanların oranı % 8,7'idi. Sağlıklı grupta serbest meslek sahibi kişilerin oranı % 26,1, memur olanların oranı % 8,7, işsiz olanların oranı % 13 olup öğrenci olanların oranı % 52,2'idi. Meslek dağılımında iki grup arasında anlamlı derecede fark olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo 4.3. KF'li ve sağlıklı bireylerin demografik özellikleri

Demografik özellikler		Kistik Fibrozis (n=23)		Sağlıklı (n=23)		χ^2	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	13	56,5	13	56,5	0,000	0,617
	Erkek	10	43,5	10	43,5		
Medeni durum	Evli	1	4,3	1	4,3	0,000	0,756,
	Bekar	22	95,7	22	95,7		
Eğitim düzeyi	İlköğretim	1	4,3	0	0	17,200	0,002
	Orta öğretim	2	8,7	0	0		
	Lise	8	34,8	0	0		
	Lisans	12	52,2	18	78,3		
	Yüksek lisans	0	0	5	21,7		
Meslek	Serbest meslek	7	30,4	6	26,1	11,505	0,009
	Memur	5	21,7	2	8,7		
	İşsiz	9	39,1	3	13,0		
	Öğrenci	2	8,7	12	52,2		

* χ^2 : Ki-kare testi

Çalışmaya katılan KF'li bireylerin bazı klinik özellikleri, özgeçmiş ve soy geçişleri değerlendirildi ve sonuçları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. KF'li bireylerin % 43,5'inde eşlik eden hastalık bulunmaktadır. Grip aşısı incelendiğinde KF'li bireylerin % 39,1'i grip aşısı yaptırmıştır. Ailede KF geçmişi dağılımı incelendiğinde KF'li bireylerin % 26,1'inde ailede KF geçmişi bulunmaktadır. KF'li bireylerin % 87'si inhalasyon tedavisi, % 82,6'sı GİS tedavisi, % 78,3'ü besin ve mineral desteği almaktadır. KF'li bireylerin % 8,7'si antibiyotik kullanmaktadır.

Tablo 4.4. KF'li bireylerin klinik özellikleri, özgeçmiş ve soygeçmiş değerlendirmeleri

Klinik özellikler		Kistik Fibrozis (n=23)	
		n	%
Eşlik eden hastalıklar	Var	10	43,5
	Yok	13	56,5
Grip aşısı	Var	9	39,1
	Yok	14	60,9
Ailede KF geçmişi	Var	6	26,1
	Yok	17	73,9
İnhalasyon tedavisi	Var	20	87,0
	Yok	3	13,0
GİS tedavisi	Var	19	82,6
	Yok	4	17,4
Besin ve mineral desteği	Var	18	78,3
	Yok	5	21,7
Antibiyotik kullanımı	Var	2	8,7
	Yok	21	91,3

Çalışmaya katılan bireylerin alkol ve egzersiz alışkanlıkları değerlendirildi. Sonuçları Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Gruplara göre alkol tüketme durumu incelendiğinde haftada bir kadeh olacak şekilde KF'li grubun % 4,3'ü, sağlıklı grubun % 17,4'ü, alkol kullanmaktaydı. İki grup arasında alkol tüketimi açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Egzersiz alışkanlığı incelendiğinde; KF'li grubun % 34,8'i, sağlıklı grubunun % 52,2'sinde düzenli egzersiz yapmaktaydı. İki grubun egzersiz alışkanlıkları birbirine benzerdi ($p>0,05$). Haftalık yapılan egzersiz frekansı dağılımı incelendiğinde KF'li bireylerin ortalama $1,52 \pm 2,31$ gün iken sağlıklı bireylerin ortalama $2,13 \pm 2,37$ gün olduğu görüldü.

Tablo 4.5. KF'li ve sağlıklı bireylerin alışkanlıkları

Alışkanlıklar		Kistik Fibrozis (n=23)		Sağlıklı (n=23)		χ^2	p
		n	%	n	%		
Alkol	Var	1	4,3	4	17,4	2,020	0,173
	Yok	22	95,7	19	82,6		
Egzersiz	Var	8	34,8	12	52,2	1,415	0,186
	Yok	15	65,2	11	47,8		

* χ^2 : Ki-kare testi testi.

Çalışmaya katılan KF'li bireylerin hastalıklı ilişkili pulmoner durumları değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 4.6'da gösterildi. KF'li bireylerin % 69,6'sında öksürük bulundu. KF'li bireylerin % 73,9'unda balgam varlığı mevcuttu. Balgam miktarı değerlendirildiğinden KF'li bireylerin % 13'ünde 1/4 fincan, % 43,5'inde 2/4 fincan, % 17,4'ünde ise fincanın tamamı kadar balgam olduğu ifade edildi. Balgamın rengi değerlendirildiğinde KF'li bireylerin % 8,7'sinde açık renk, % 4,8'i sarı, % 30,4'ü ise yeşil renktiydi. KF'li bireylerin % 4,3'ünde göğüs ağrısı bulundu. Dispne MMRC skoruna göre değerlendirildiğinde KF'li bireylerin ise % 73,9'u ağır eforla dispne, % 17,4'ü yokuş veya düz zeminde dispne vardı. Olguların % 8,7'si ise düz zeminde yaşitlarına göre yavaş yürümeye neden olacak şekilde dispne olduğu görüldü.

Tablo 4.6. KF'li bireylerin hastalıklı ilişkili semptomlarının değerlendirilmesi

Semptomlar		Kistik Fibrozis (n=23)	
		n	%
Öksürük	Yok	7	30,4%
	Var	16	69,6%
Balgam	Yok	6	26,1%
	Var	17	73,9%
Balgam miktarı	1/4	3	13,0%
	2/4	10	43,5%
	3/4	0	0,0%
	Tamamı	4	17,4%
Balgamın rengi	Açık	2	8,7%
	Sarı	8	34,8%
	Yeşil	7	30,4%
Göğüs ağrısı	Yok	22	95,7%
	Var	1	4,3%
Dispne (MMRC)	Ağır efor (0 puan)	17	73,9%
	Yokuş veya düz zemin (1 puan)	4	17,4%
	Düz zeminde yaşitlarına göre yavaş (2 puan)	2	8,7%

Çalışmaya katılan bireylerin vücut yağ yüzdeleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir. KF'li bireylerde % 16,50±8,89 iken sağlıklı bireylerde yağ yüzdesi % 18,89±5,21 idi. Vücut yağ ağırlıkları, KF'li bireylerde 16,50±8,89 kg ve sağlıklı bireylerde 12,77±4,90 kg idi. Yağsız vücut ağırlıkları KF'li bireylerde 49,49±6,71 kg ve sağlıklı bireylerde 53,74±7,11 kg olarak bulundu. Ölçümler sonucunda VYY ve VYA arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). KF'li bireylerin YVA değerleri sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.7. KF'li ve sağlıklı bireylerin deri kıvrım kalınlıklarının karşılaştırılması

Deri kıvrım kalınlıkları ölçümü	Kistik Fibrozis (n=23)	Sağlıklı (n=23)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t	p
Vücut yağ yüzdesi (%)	16,50±8,89	18,89±5,21	1,110	0,273
Vücut yağ ağırlığı (kg)	10,01±7,42	12,77±4,90	1,487	0,144
Yağsız vücut ağırlığı (kg)	49,49±6,71	53,74±7,11	2,079	0,044

t: Student t testi, * $p<0,05$

Çalışmaya katılan bireylerin solunum fonksiyonları değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 4.8’de gösterildi. Tüm solunum fonksiyonu ölçümlerinin gruplara göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği görüldü ($p<0,05$). Sağlıklı grubun solunum fonksiyonları ölçümlerinin hepsi KF’li gruptan anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 4.8. KF’li ve sağlıklı bireylerin solunum fonksiyonlarının karşılaştırılması

Solunum fonksiyon testi	Kistik Fibrozis (n=23)	Sağlıklı (n=23)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t	p
FEV₁ (%)	68,6±24,0	101,0±19,1	5,076	<0,001*
FVC (%)	82,5±23,9	107,7±16,1	4,188	<0,001*
FEV₁/FVC (%)	82,8±11,4	99,8±7,8	5,899	<0,001*
FEF_{%25-75} (%)	42,0±23,2	91,9±23,1	7,312	<0,001*

t: Student t Testi, * $p<0,05$, FEV₁:birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV₁/FVC: birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün zorlu vital kapasiteye oranı, FEF_{%25-75}: maksimal ekspirasyon ortası akım hızı.

Çalışmaya katılan bireylerin solunum kas kuvvetleri ve sabit eşik yükünde solunum endüransları değerlendirildi. Sonuçlar Tablo 4.9’da gösterildi. Solunum kas kuvveti ölçümlerinin gruplara göre değişimi incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Başka bir deyişle sağlıklı ve KF’li grubun solunum kas kuvveti değerleri birbirine benzerdi. Solunum kas endüranslarının gruplara göre değişimi incelendiğinde KF’li bireylerin solunum endüransları sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.9. KF’li ve sağlıklı bireylerin solunum kas kuvvetleri ve endüranslarının karşılaştırılması

Solunum kas kuvvet ve endüransı	Kistik Fibrozis (n=23)	Sağlıklı (n=23)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t	p
MIP (cmH₂O)	93,30±30,30	102,7±25,4	1,145	0,258
MIP (%)	110,64±17,85	111,05±17,48	0,079	0,937
MEP (cmH₂O)	125,8±37,3	136,2±31,4	1,018	0,314
MEP (%)	197,34±39,10	197,46±38,88	0,011	0,991
Endürans (sn)	106,17±117,92	276,54±285,51	2,645	0,010*

t: Bağımsız t Testi, * $p<0,05$, MİP: Maksimum inspiratuar basınç, MEP: Maksimum ekspiratuar basınç

Çalışmaya katılan bireylerin periferik kas kuvvetleri değerlendirildi ve sonuçları Tablo 4.10'da gösterildi. Periferik kas kuvveti ölçümlerinin gruplara göre değişimi incelendiğinde; sağ quadriceps kas kuvveti KF'li bireylerde ortalama $20,2 \pm 2,8$ kg ve sağlıklı bireylerde ortalama $24,3 \pm 4,7$ kg idi. Sol quadriceps kas kuvveti KF'li bireylerde ortalama $19,8 \pm 2,6$ kg ve sağlıklı bireylerde ortalama $23,1 \pm 4,7$ kg idi. Sağlıklı grubun sağ ve sol quadriceps kas kuvveti ölçümleri KF'li gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$), diğer ölçümlerin anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p < 0,05$).

Tablo 4.10. KF'li ve sağlıklı bireylerin periferik kas kuvvetlerinin karşılaştırılması

Periferik kas kuvveti ve el kavrama kuvveti	Kistik Fibrozis (n=23)	Sağlıklı (n=23)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t	p
Quadriceps kas kuvveti sağ (kg)	$20,2 \pm 2,8$	$24,3 \pm 4,7$	3,537	0,001*
Quadriceps kas kuvveti sol (kg)	$19,8 \pm 2,6$	$23,1 \pm 4,7$	2,912	0,006*
Omuz abd üksiyon kas kuvveti sağ (kg)	$16,8 \pm 4,6$	$19,3 \pm 5,2$	1,742	0,089
Omuz abd üksiyon kas kuvveti sol (kg)	$16,2 \pm 4,1$	$18,6 \pm 4,8$	1,827	0,075
Omuz fleksiyon kas kuvveti sağ (kg)	$17,9 \pm 5,3$	$19,8 \pm 5,5$	1,242	0,221
Omuz fleksiyon kas kuvveti sol (kg)	$17,6 \pm 5,3$	$19,1 \pm 5,3$	0,920	0,363
El kavrama kuvveti sağ (kg)	$30,7 \pm 8,7$	$36,0 \pm 13,6$	1,558	0,126
El kavrama kuvveti sol (kg)	$30,7 \pm 9,1$	$35,4 \pm 12,7$	1,454	0,153

t: Student t Testi, * $p < 0,05$

Çalışmaya katılan bireylerin periferik kas enduransları değerlendirildi. Sonuçları Tablo 4.11'de gösterilmiştir. Periferik kas enduransı ölçümlerinin gruplara göre değişimi incelendiğinde; sınav test öncesi SPO_2 , mekik test öncesi SpO_2 , mekik sayısı, squat test öncesi KH, squat test öncesi ve squat test sonrası SpO_2 , ölçümlerinin gruplara göre anlamlı derecede farklılık gösterdiği bulundu ($p < 0,05$). Diğer ölçümlerde ise, gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Anlamlı farklılık gösteren ölçümlerde squat test öncesi KH ölçümü için KF'li grubun ortalaması sağlıklı gruptan anlamlı derecede yüksekti. Sınav testi öncesi SpO_2 , mekik testi öncesi SpO_2 , mekik sayısı, squat testi öncesi SpO_2 ve squat test sonrası

SpO_2 , ölçümleri için sağlıklı grubun ortalaması, KF'li grubun ortalamasından anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Tablo 4.11. KF'li ve sağlıklı bireylerin periferik kas enduranslarının karşılaştırılması

Kas enduransı		Kistik Fibrozis (n=23)	Sağlıklı (n=23)	t	p
		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
Şınav	Test öncesi KH (atım/dk)	90,3 \pm 13,9	84,3 \pm 15,2	-1,414	0,164
	Test sonrası KH (atım/dk)	109,0 \pm 20,3	117,0 \pm 20,4	1,201	0,236
	Test öncesi SpO_2 (%)	96,6 \pm 1,9	98,0 \pm 0,7	3,309	0,002*
	Test sonrası SpO_2 (%)	96,4 \pm 3,2	97,7 \pm 1,1	1,878	0,067
	Sayı	11,9 \pm 9,9	16,0 \pm 9,9	1,411	0,165
Mekik	Test öncesi KH (atım/dk)	89,0 \pm 13,1	87,3 \pm 15,2	-1,269	0,211
	Test sonrası KH (atım/dk)	106,6 \pm 18,1	109,7 \pm 15,5	0,638	0,526
	Test öncesi SpO_2 (%)	96,5 \pm 2,6	98,0 \pm 0,7	2,743	0,009*
	Test sonrası SpO_2 (%)	95,5 \pm 5,0	96,9 \pm 2,7	1,133	0,263
	Sayı	14,5 \pm 5,6	18,3 \pm 5,2	2,410	0,020*
Squat	Test öncesi KH (atım/dk)	92,0 \pm 14,8	83,2 \pm 14,3	-2,036	0,048*
	Test sonrası KH (atım/dk)	125,6 \pm 17,2	124,8 \pm 16,2	-0,159	0,874
	Test öncesi SpO_2 (%)	97,0 \pm 2,1	98,0 \pm 0,7	2,043	0,047*
	Test sonrası SpO_2 (%)	96,1 \pm 2,7	98,0 \pm 0,7	3,154	0,003*
	Sayı	17,4 \pm 4,0	18,1 \pm 4,0	0,624	0,536

t: Student t Testi, * $p<0,05$, KH: Kalp hızı, SpO_2 : Oksijen saturasyonu

Çalışmaya katılan bireylerin egzersiz AHMYT ile değerlendirildi. Sonuçları Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Egzersiz kapasitesi ölçümlerinin gruplara göre değişimi incelendiğinde; AHMYT mesafe, test öncesi ve sonrası KH, test öncesi SpO_2 , test sonrası SKB, test öncesi dispne, test öncesi ve sonrası SMO_2 ölçümlerinin gruplara göre anlamlı farklılık gösterdiği ($p<0,05$), diğer ölçümlerin ise gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p>0,05$). Anlamlı farklılık gösteren; AHMYT mesafe, AHMYT test öncesi SpO_2 , AHMYT test sonrası KH, AHMYT test sonrası SKB, SMO_2 test öncesi ve sonrası ölçümleri için sağlıklı grubun ortalaması KF'li grubun ortalamasından anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$), AHMYT test öncesi KH ve dispne ölçümleri için KF'li grubun ortalaması sağlıklı grubun ortalamasından anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 4.12. KF'li ve sağlıklı bireylerin AHMYT ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Artan hızda mekik yürüme testi		Kistik Fibrozis (n=23)	Sağlıklı (n=23)		
		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t	p
KH (atım/dk)	Test öncesi	96,1 \pm 13,4	83,3 \pm 12,2	-3,386	0,002*
	Test sonrası	146,0 \pm 20,8	165,2 \pm 20,8	3,128	0,003*
SpO ₂ (%)	Test öncesi	96,1 \pm 2,7	97,6 \pm 1,6	2,245	0,030*
	Test sonrası	92,9 \pm 9,0	96,5 \pm 2,3	1,884	0,066
SKB (mmHg)	Test öncesi	113,0 \pm 9,5	118,3 \pm 15,2	1,416	0,164
	Test sonrası	130,6 \pm 25,8	150,4 \pm 16,5	3,099	0,003*
DKB (mmHg)	Test öncesi	74,1 \pm 8,9	75,8 \pm 8,4	0,646	0,522
	Test sonrası	80,1 \pm 15,8	81,3 \pm 10,0	0,301	0,765
Dispne (Modifiye Borg)	Test öncesi	0,9 \pm 0,9	0,3 \pm 0,5	-2,916	0,006*
	Test sonrası	3,3 \pm 2,5	3,7 \pm 2,5	0,540	0,592
Bacak yorgunluğu (Modifiye Borg)	Test öncesi	0,7 \pm 0,9	0,7 \pm 1,0	0,514	0,878
	Test sonrası	3,1 \pm 2,3	2,7 \pm 1,8	-0,785	0,437
Genel yorgunluk (Modifiye Borg)	Test öncesi	1,2 \pm 1,4	0,7 \pm 1,0	-1,582	0,121
	Test sonrası	3,1 \pm 2,3	3,1 \pm 1,9	0,070	0,945
SMO ₂ (%)	Test öncesi	67,8 \pm 7,6	74,3 \pm 5,3	3,319	0,002*
	Test sonrası	70,3 \pm 9,2	75,4 \pm 7,9	2,038	0,048*
AHMYT mesafesi (metre)		636,5 \pm 246,5	892,2 \pm 169,2	4,101	<0,001*

t: Student t testi *p<0,05, KH: Kalp hızı, SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı SMO₂: Kas oksijenasyon seviyesi

Çalışmaya katılan bireylerin bazı AHMYT öncesi ve sonrası ölçülen kalp hızı, oksijen saturasyonu, kas oksijenasyon seviyesi, dispne algısı ve bacak yorgunluğu değerleri arasındaki farklar incelendi. Sonuçları Tablo 4.13'te gösterilmiştir. AHMYT KH farkı gruplara göre anlamlı derecede farklılık gösterdiği bulundu (p<0,05). Sağlıklı grubun AHMYT KH farkı ortalaması KF'li grubun ortalamasından anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,05). Diğer ölçümlerde ise, anlamlı derecede fark görülmeydi (p>0,05).

Tablo 4.13. KF'li ve sağlıklı bireylerin AHMYT öncesi ve sonrası ölçülen değerler arasındaki farklar

Artan hızda mekik yürüme testi	Kistik Fibrozis (n=23)	Sağlıklı (n=23)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t	p
AHMYT ΔKH (atım/dk)	50,0 \pm 21,2	82,0 \pm 21,1	5,130	<0,001*
AHMYT ΔSpO_2 (%)	3,2 \pm 7,5	1,0 \pm 2,3	-1,328	0,191
AHMYT Δ dispne (Modifiye Borg)	2,4 \pm 2,4	3,4 \pm 2,5	1,412	0,165
AHMYT Δ bacak yorgunluğu (Modifiye Borg)	2,4 \pm 2,0	1,9 \pm 2,1	-0,866	0,391
AHMYT ΔSMO_2 (%)	2,4 \pm 8,2	2,3 \pm 7,1	-0,039	0,969

t: Student t testi, *p<0,05, KH: Kalp hızı, SpO_2 : Oksijen saturasyonu, SMO_2 : Kas oksijenasyon seviyesi

Çalışmaya katılan bireylerin yürüme parametreleri yürüyüş analiz cihazı ile değerlendirildi. Sonuçları Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Yürüme parametrelerinin gruplara göre değişimi incelendiğinde; yürüme hızı KF'li bireylerin 0,9 \pm 0,3 m/sn ve sağlıklı bireylerin 1,0 \pm 0,2 m/sn idi. Yürüme hızı gruplara göre anlamlı derecede farklılık gösterdiği (p<0,05), diğer parametrelerin ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu (p<0,05). Sağlıklı grubun yürüme hızı KF'li gruptan anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,05)

Tablo 4.14. KF'li ve sağlıklı bireylerin yürüme analiz sonuçlarının karşılaştırılması

Yürüme analizi	Kistik Fibrozis (n=23)	Sağlıklı (n=23)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t	p
Yürüme döngüsü (sn)	0,8 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1	2,018	0,050
Yürüme hızı (m/sn)	0,9 \pm 0,3	1,0 \pm 0,2	2,175	0,035*
Yürüme mesafesi (m)	331,8 \pm 75,6	369,5 \pm 90,6	1,513	0,133
Sağ adım uzunluğu (cm)	68,8 \pm 9,5	72,7 \pm 9,7	1,384	0,173
Sol adım uzunluğu (cm)	69,5 \pm 12,2	71,8 \pm 9,7	0,720	0,475
Ambulasyon indeksi (%)	89,1 \pm 4,9	91,4 \pm 4,3	1,729	0,091
Adım sayısı	567,3 \pm 124,1	587,8 \pm 103,8	0,610	0,545

t: Student t testi, *p<0,05

Çalışmaya katılan bireylerin yaşam kalitesi SF-36 anketi ile değerlendirildi. Sonuçlar Tablo 4.15'te gösterilmiştir. Yaşam kalitesinin gruplara göre değişimi incelendiğinde; fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol güçlüğü sonuçlarının gruplara göre anlamlı farklılık gösterdiği ($p<0,05$), diğer yaşam kalitesi parametrelerinin ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). Anlamlı farklılık gösteren fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol kısıtlılığı boyutları için sağlıklı grubun ortalaması KF'li grubun ortalamasından anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$)

Tablo 4.15. KF'li ve sağlıklı bireylerin yaşam kalitesi değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması

SF-36	Kistik Fibrozis (n=23)	Sağlıklı (n=23)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t	p
Fiziksel fonksiyon	84,6 \pm 15,2	94,2 \pm 7,5	2,733	0,009*
Fiziksel rol güçlüğü	75,0 \pm 32,9	90,8 \pm 16,1	2,066	0,045*
Emosyonel rol güçlüğü	81,1 \pm 28,1	62,3 \pm 41,8	-1,793	0,080
Vitalite	64,6 \pm 23,0	61,3 \pm 20,5	-0,509	0,614
Ruhsal sağlık	68,2 \pm 18,3	66,7 \pm 21,2	-0,260	0,796
Sosyal işlevsellik	72,7 \pm 20,4	78,3 \pm 21,1	0,909	0,368
Ağrı	78,2 \pm 23,1	79,9 \pm 13,3	0,313	0,756
Genel sağlık algısı	54,9 \pm 19,6	65,2 \pm 16,8	1,922	0,061

t: Student t testi, * $p<0,05$

Çalışmaya katılan bireylerin anksiyete ve depresyon durumları HAD ölçeği ile değerlendirildi. Sonuçlar Tablo 4.16'da gösterilmiştir. Anksiyete ve depresyon düzeylerinin gruplara göre anlamlı farklılık göstermediği bulundu ($p>0,05$). Diğer bir ifade ile KF'li ve sağlıklı grubun depresyon ve anksiyete düzeyleri benzerdi ($p>0,05$). KF'li bireylerin % 13'ünde ve sağlıklı bireylerin % 8,7'sinin anksiyete vardı. KF'li ve sağlıklı bireylerin % 4,3'ünün ise anksiyete vardı.

Tablo 4.16. KF'li ve sağlıklı bireylerin anksiyete ve depresyon durumlarının karşılaştırılması

HAD ölçeği	Kistik Fibrozis (n=23)	Sağlıklı (n=23)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t	p
Anksiyete	5,7 \pm 4,0	6,7 \pm 2,9	1,008	0,319
Depresyon	3,9 \pm 3,2	4,1 \pm 2,9	0,240	0,811

t: Student t testi, * $p<0,05$

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda erişkin KF'li bireylerde vücut yağ yüzdesi, solunum fonksiyonları, solunum kas kuvveti ve enduransı, periferik kas kuvveti ve enduransı, fonksiyonel kapasite, yürüme parametreleri, yaşam kalitesi ile anskiyete ve depresyon durumları değerlendirildi ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldı. KF'li bireylerin solunum fonksiyonlarının, solunum enduranslarının, quadriceps kas kuvvetlerinin, mekik sayılarının, fonksiyonel kapasitelerinin, yürüme hızlarının azaldığı ve yaşam kalitelerinin de etkilendiği gösterildi.

Çalışmamızda erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin boy uzunluğu, vücut ağırlığı, VKİ, VYY, VYA ve YVA değerlendirildi. Erişkin KF'li bireylerin sağlıklı bireylere göre boyları daha kısa ve vücut ağırlıklarının daha düşük olduğu bulundu. VKİ, VYY ve VYA değerleri iki grup arasında benzerdi. YVA ise KF'li bireylerin sağlıklı bireylere göre düşük bulundu. Panagopoulou ve arkadaşlarının (182) 2008 yılında yaptıkları çalışmada boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı fark yokken, VKİ erişkin KF'li bireylerin sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur. King ve arkadaşlarının (183) yaptığı çalışmada erişkin KF'li 86 birey ile 156 sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiş, kadın ve erkek bireyler ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Erişkin KF'li kadın ve erkek bireylerin sağlıklı gruptaki hem cinslerine göre VKİ'leri düşük bulunmuştur Yapılan diğer çalışmalarda erişkin KF'li bireylerin sağlıklı bireylere göre boyları daha kısa, vücut ağırlıkları ve VKİ'leri daha düşük bulunmuştur (184-186). Moriconi ve arkadaşlarının (187) yaptıkları çalışmada erişkin KF'li bireyler sağlıklı kontrol grubuna göre daha kısa boylu ve vücut ağırlıklarının daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak VKİ'lerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Enright ve arkadaşlarının (188) çalışmasında KF'li ve sağlıklı bireylerin boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve VKİ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Newby ve arkadaşlarının (189) erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin VYY karşılaştırdığı bir çalışmada dört farklı ölçüm yöntemi kullanılmıştır. Bunlardan biri de skinfold ölçüm yöntemi ile VYY, VYA ve YVA hesaplanmasıdır. Çalışmanın sonucunda erişkin KF'li bireylerin VYY'leri, VYA ve YVA'ları sağlıklı bireylere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. KF'li çocuklar ve sağlıklı bireylerin, VYY'lerinin, VYA ve YVA'larının karşılaştırıldığı çalışmalarda iki grup arasında

anlamli derecede fark bulunmamıştır (190, 191). Yine farklı ölçüm yöntemlerini içeren bir başka çalışma Swisher ve arkadaşları (192) tarafından yapılmış. Çalışmada skinfold ölçüm yöntemi sonucunda hesaplanan VYY'lerinde erişkin KF'li ve sağlıklı bireyler arasında anlamli derecede fark bulunmamıştır. Miller ve arkadaşlarının (193) KF'li çocuklar ve sağlıklı bireylerin VYA ve YVA'larını değerlendirdikleri çalışmada iki grup arasında anlamli bir fark bulunmamıştır. Spicher ve arkadaşlarının (194) yaptıkları çalışmada KF'li çocukların VYA'ları sağlıklı bireylere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada iki grup arasında YVA benzer bulunmuştur.

KF'li bireylerde boy, vücut ağırlığı, VKİ, VYY, VYA ve YVA değerleri sistemik problemlerle ilişkilendirilebilir. KF'li bireylerde görülen karaciğer, bağırsak ve pankreas tutulumları zamanla beslenme bozukluklarına yol açmaktadır. Pankreastaki tutulum nedeni ile yağ oranı emilimi azalır. Beslenme durumunun kötüleşmesi vücuttaki yağ oranının azalmasına ve kas kütlesinin kaybına neden olur (16). Özellikle gastrointestinal sistemindeki problemler, hastaların yetersiz beslenmesine yol açar. Yetersiz beslenme KF'li bireylerde çocukluk çağında büyüme ve gelişmeyi etkiler (195, 196). Erişkinlerde kilo kaybında artış, akciğer fonksiyonunda azalma ve mortalite artışı ile ilişkilidir (197, 198). Yetersiz beslenme KF de pulmoner fonksiyon ile ilişkili olduğu için Avrupa KF Vakfı klinik bakım rehberinde erişkinler VKİ'ni 20 kg/m^2 üzerinde tutmayı hedeflenmiştir. Kadınlarda en iyi değeri 22 kg/m^2 , erkeklerde ise 23 kg/m^2 olarak kabul edilmiştir (199). Bu nedenlerden dolayı erişkin KF'li bireylerin tedavilerinde VKİ önemli bir parametredir. Ancak yalnızca VKİ değerlendirmesi tek başına yeterli değildir. VYA ve YVA'nın da beslenme durumunu değerlendirmede ve akciğer fonksiyonlarında etkisi mevcuttur. Erişkin KF'li bireylerde yapılan çalışmalarda, düşük YVA ve azalmış akciğer fonksiyonları arasında anlamli bir ilişki bulunmuştur (183, 185, 188, 200). Bu nedenlerden dolayı biz çalışmamıza boy, vücut ağırlığı, VKİ, VYY, VYA ve YVA değerlendirmelerinin dahil ettik. VKİ için mevcut literatür bizim elde ettiğimiz sonucu destekler nitelikte çalışmalar bulunmaktadır. Fakat yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve bu konuda ortak bir fikir savunabilmek için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu nedenle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda skinfold ölçüm yöntemini

kullandık. Erişkin KF’li bireylerde mevcut çalışmalarda kullanılan diğer ölçüm yöntemleri bioelektrik impedans analizi (BIA), hava deplasmanı pletismografisi (ADP), dual enerji x-ışını absorpsiyometresi (DEXA), toplam vücut elektriksel iletkenliği (TOBEC), su altı tartımı/dansitometri (UWW) ve Bilgisayarlı Tomografidir. Literatürde erişkin KF’li bireylerde skinfold yöntemi ile VYY’nin hesaplandığı ve bu yöntem sonucu elde edilen değerler ile VYA ve YVA hesaplanıp karşılaştırıldığı çalışma sayısı yetersizdi. Mevcut çalışma sonuçları ise, çelişkilidir. Bu açıdan yaptığımız çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda erişkin KF’li ve sağlıklı bireylerin solunum fonksiyonları değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Spirometre ile FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , $FEF_{\%25-75}$ değerleri ölçüldü. KF’li bireylerin solunum fonksiyon değerleri sağlıklı bireylere göre belirgin olarak düşük bulundu.

KF’de en önemli klinik bulgulardan biri FEV_1 değeridir. Hastalığın prognozu hakkında bilgi veren mortalite belirleyicilerinden olduğunu bilmekteyiz. Bu nedenle rutin klinik değerlendirmelerde mutlaka yer verilir. KF’de en önemli mortalite nedeni solunum yolu enfeksiyonu sonucu gelişen solunum yetmezliği ve akciğer fonksiyon kaybıdır. Solunum yetmezliği ilerleyicidir ve erişkin KF’li bireylerin % 95’inde görülür ve akciğer hasarının belirlenmesinden önemlidir. KFTR proteinin hasarı sonucunda Cl iyonlarının salgılanması azalır, Na ve su emilimi artar. Bu durum kalın ve yapışkan bir yapıda mukus oluşumuna neden olur (201). Oluşan mukus tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına ve akciğerde meydana gelen fibrozis ile birlikte ilerleyen aşamalarda solunum fonksiyonlarının azalmasına neden olur (201). Literatürde erişkin KF’li bireylerin solunum fonksiyonlarının sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (202, 203). Çalışmamız sonucundan erişkin KF’li bireylerin ile FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , $FEF_{\%25-75}$ değerleri sağlıklı bireylere göre daha belirgin olarak düşük bulundu. Mevcut çalışmalar sonucumuzu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda erişkin KF’li ve sağlıklı bireylerin solunum kas kuvvetleri değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Taşınabilir ağız içi basınç ölçüm ile MEP, %MEP ve MIP, %MIP değerleri ölçüldü. Sonuçlar iki grup arasında benzerdi. Dufrense ve arkadaşlarının (204) yaptığı çalışma sonucunda erişkin KF’li bireylerin MIP değeri sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin orta şiddetli KF’li

hastalarda inflamasyon yanıtının kasın yüklenme yanıtını etkilemediğini bu nedenle inspiratuar kasının kuvvet eğitimine elverişli olması ile açıklamışlardır. Dekerlegand ve arkadaşlarının (205) yaptığı çalışmada erişkin KF'li bireyler hastalık seyrine göre hafif, orta ve şiddetli olarak üç gruba ayrılmış ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. Hafif ve orta şiddetli ile sağlıklı bireyler arasında MIP ölçümleri arasında fark bulunmamıştır. Şiddetli hastalık grubunun MIP değeri ise sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Enright ve arkadaşlarının (188) yaptığı çalışmada erişkin KF'li hastalar normal ve düşük YVA olarak iki gruba ayrılmış ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmıştır. Sonucundan her iki grubun da MIP değerleri sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda erişkin KF'li ve sağlıklı bireyler arasında MIP ve MEP değerleri açısından anlamlı derecede fark bulunamamıştır (62, 206, 207). Sebebinin ise kronik akciğer hastalıklarında artan solunum iş yükünün inspiratuar kaslarda eğitim etkisine neden olduğunu düşünmektedirler.

KF'li bireylerde solunum kaslarının zayıflamasının ana nedenleri yetersiz beslenme ve hiperinflasyon olarak görülmektedir (68). Azalmış vücut kütlesi ve VKİ'nin erişkin KF'li hastalarda inspiratuar kas kuvveti ile bağlantılıdır. (63). KF'de görülen pulmoner hiperinflasyon diyafragma üzerinde baskı oluşturur ve mekanik yetersizliğe neden olur. Diyafragmanın kasılması sınırlanır ve işlem bozukluğu görülür (208). Erişkin KF'li bireylerde pulmoner hiperinflasyon ile azalmış MIP ilişkilidir (209). Ayrıca inaktivite, kronik *pseudomonas aeruginosa* varlığı, hastalık şiddeti gibi etkiler de MIP azalmasında etkilidir (210, 211). Tüm bunların aksine artmış öksürük ve artan solunum iş yükü muhtemelen korunmuş veya artmış solunum kas kuvvetine neden olabilir (212). Yaptığımız çalışma sonucundan erişkin KF'li ve sağlıklı bireyler arasında MEP ve MIP değerleri açısından belirgin fark bulunamadı. Solunum kas kuvveti değerleri normal sınırlardaydı. Erişkin KF'li bireylerde solunum kas kuvvetinin korunduğu görülmüştür. İki grup arasında VKİ açısından belirgin fark olmaması ve KF'li bireylerin düzenli fizyoterapi uygulamaları yapıyor olmalarının bu sonuca etki ettiğini düşünmekteyiz. Literatürde sonucumuzu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Mevcut çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu görülmüştür Daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle çalışmamızın literatüre

katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Alt grup analizlerinin yapılması için daha fazla kişi sayısı ile çalışmalar yapılabilir.

Çalışmamızda erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin solunum kas enduransları eşik değeri MIP'in %60'ı olacak şekilde hesaplanarak değerlendirildi. Sonuçlar saniye cinsinden kaydedildi. Erişkin KF'li bireylerin solunum kas enduransları sağlıklı bireylere göre belirgin olarak düşük bulundu. Yapılan bir çalışmada KF'li bireylerin solunum kas kuvvetinin azalmasının solunum kas yorgunluğunda etkili olabileceğini ve bu durumun dispne ve solunum yetmezliğini olumsuz yönde etkileyeceğini söylenmiştir (68). Yorgunluğun nedeni solunum kaslarında artan iş yükü ile çalışma kapasitesi arasındaki dengesizlik olabilir. Solunum kas yorgunluğunun değerlendirilmesinde ise solunum kas enduransının kas kuvvetinden daha etkili olduğunu gösteren çalışmalardan bahsetmiştik. KF'li bireylerde yapılan çalışmalarda çelişkiler mevcuttur. Havayolu obstrüksiyonu nedeni ile oluşan yük, kronik ventilasyon bozukluğunun da meydana getirdiği stres ile solunum kas enduransını artırır (213). Solunum kas enduransının havayolu tıkanıklığı, pulmoner hiperinflasyon, beslenme durumu, solunum kas kuvveti ve maksimum egzersiz kapasitesinden bağımsız olarak azalabileceğine ve KF'li bireylerde dispneyi değerlendirmek için önemli bir parametre olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (214, 215). Literatürde bizim değerlendirme yöntemimiz ile KF'li bireylerin solunum kas enduransını değerlendiren ve sağlıklı bireyler ile karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışmalar ise, bu konuda yetersiz ve çelişkilidir, daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin her iki ekstremitede quadriceps kas kuvvetleri, her iki omuz abduksiyon ve fleksiyon kas kuvvetleri ile her iki el için kavrama kuvvetleri değerlendirildi. Ayrıca periferik kas enduransı için de bireylerin 30 saniye boyunca şınav, mekik ve squat sayıları kaydedildi. Erişkin KF'li bireylerin sağlıklı bireylere göre her iki ekstremitede quadriceps kas kuvveti belirgin olarak düşük ve mekik sayıları daha az bulundu. Her iki omuz abduksiyon ve fleksiyon kas kuvvetleri ile el kavrama kuvvetleri, şınav ve squat sayıları benzerdi. Dufresne ve arkadaşlarının (204) çalışmasında erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin dominant taraf quadriceps kas kuvvetleri el dinamometresi kullanılarak ölçülmüş,

ölçüm sonucunda rişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin kas kuvvetleri arasında anlamlı derecede fark bulunmamıştır. Savi ve arkadaşlarının (216) yaptıkları bir çalışmada el dinamometresi ile ölçüm sonucunda erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin el kavrama kuvvetleri arasından fark bulunamamıştır. Elkin ve arkadaşlarının (186) Cybex ölçüm yöntemi ile yaptığı çalışma sonucunda erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin quadriceps kas kuvvetleri değerlendirilmiştir. İzometrik ve izokinetik ölçüm sonuçlarında erişkin KF'li bireylerin quadriceps kas kuvveti sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada Jamar kullanılarak el kavrama kuvveti ölçülmüş ve erişkin KF'li bireylerin sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Selvadurai ve arkadaşları (217) 14 yaşından büyük KF'li kadın atletler ve onların takım arkadaşları olan sağlıklı bireyler arasında bir çalışma yapılmıştır. Aynı antrenmanları yapan bu iki grubun, Cybex ile quadriceps kas kuvvetleri ölçülmüş sonucunda erişkin KF'li bireylerin kas kuvvetleri sağlıklı bireylere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Pinet ve arkadaşlarının (68) erişkin KF'li ve sağlıklı bireyleri değerlendirdikleri bir çalışmada, izokinetik olarak dominant taraf quadriceps kas kuvvetini ölçmüş ve erişkin KF'li bireylerinkini sağlıklı bireylere göre daha düşük bulmuşlardır. Sahlberg ve arkadaşlarının (112) yaptığı bir çalışmada erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin quadriceps kas kuvvetleri ve el kavrama kuvvetleri ölçülerek cinsiyetler arası karşılaştırma yapılmıştır. Sonucunda erişkin KF'li kadınların el kavrama kuvveti sağlıklı kontrol grubundaki kadın bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada quadriceps kas kuvveti izokinetik ve izometrik ölçümü yapabilen bir cihaz ile ölçülmüştür. İzometrik ölçüm sonucunda quadriceps kas kuvvetleri açısından her iki cinsiyet arasında fark bulunamamıştır.

Literatür incelendiğinde erişkin KF'li bireyler ve sağlıklı bireylerin şınav, mekik ve squat sayılarını zamana karşı kaydederek periferik kas endüransını değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda genelde yüzey elektromyografi (sEMG) yöntemi kullanılmış ve quadriceps kasına yönelik çalışılmıştır (202, 218). Sahlberg ve arkadaşlarının (112) yaptığı bir çalışmada erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin 30 saniye boyunca mekik, yorulana kadar şınav ve 2 dakika boyunca oturur pozisyonda diz fleksiyonu sayıları kaydedilmiştir. Erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerde her iki cinsiyet grupları ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Mekik sayılarında her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Şınav ve

diz fleksiyon sayıları kadın KF'li bireylerin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Bu çalışmada yalnızca mekik bizim çalışma prosedürümüzle benzerdir. Ancak mekik ve şınav sayıları kas kuvvet değerlendirilmesi için tercih edilmiş ve sadece diz fleksiyonu kas enduransı için kullanılmıştır.

KFTR'nin iskelet kası sarkoplazmik retikulumunda bulunduğu ve hasarı sonucu kasların uyarılma-kasılma kavşağının etkilendiğinden ve bu durumun iskelet kaslarında anormalliklere neden olduğunu bilinmektedir (105). Bu durum periferik kas enduransını ve kas kuvvetini etkileyebilir. KF'li bireylerde periferik kas kuvvetlerinin azalması aerobik kapasitede azalma ve bağlantılı olarak yaşam kalitesinin bozulmasına neden olur (5, 106, 219). Prognoz ve mortalite için önemli belirleyicilerden biridir (158, 159, 220). İnaktivite, inflamasyon, geçirilen pulmoner alevlenmeler ve iskelet kası homeostazında önemli etkiye sahip hormonal periferik kas kuvvetinde azalmaya neden olabilir (5, 163, 221). KF ve sağlıklı bireyler arasındaki kas kuvveti farkı, kas kütlesi normalleştiğinde kaybolduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (68, 186, 204). Kas kuvvetinin azalması kas kütlesi kaybından da kaynaklanabilir. (5, 163, 221). Kas kütlesinin tanımlanması için geçerli bir neden olmamasına rağmen erişkin KF'li bireylerde YVA kaybı sık kullanılır ve bireylerde homojen olarak dağılmadığı bacak>kollar>gövde şeklinde dereceli olduğu düşünülmektedir (222). KOAH'ta yapılan çalışmalar bu durumu desteklemektedir ve KF'li bireylerde alt ekstremitte kaslarının daha çok atrofiye uğradıklarına işaret eder (223). Yapılan çalışmalarda el kavrama kuvveti genel kas kuvveti veya üst ekstremitte kas kuvvetini değerlendirmek için kullanılmıştır (224, 225). Çalışmamız sonucunda erişkin KF'li bireylerin sağlıklı bireylere göre her iki ekstremitte quadriceps kas kuvveti belirgin olarak düşük bulundu. Her iki omuz abduksiyon ve fleksiyon kas kuvvetleri ile el kavrama kuvvetleri benzerdi. KF'li bireylerde alt ekstremitte kuvvetleri azalmışken üst ekstremitte kas kuvvetlerinin korunduğunu söyleyebiliriz. Literatür çalışmamızın sonucunu destekler niteliktedir. Yukarıda anlatılan KF hastalığının sistemik etkilerinden dolayı bu sonuca ulaştığımızı düşünmekteyiz. Literatür incelendiğinde erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin omuz abduksiyon ve fleksiyon kas kuvvetlerini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin izometrik quadriceps kas kuvvet ölçümleri ve el

kavrama kuvveti ölçümlerinde, el dinamometresi ve Jamar kullanılan çalışma sayısı yetersizdir. Çalışmamızın bu yönlerden literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Periferik kas endüransı değerlendirmemizin sonucunda Erişkin KF'li bireylerin ve sağlıklı bireylere göre mekik sayıları anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Şınav ve squat sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Biz bu yöntem ile sadece quadriceps değil aynı zamanda üst ekstremite ve gövde kaslarının da endüransını değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde bizim yöntemimiz ile periferik kas endüransını değerlendiren çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızın bu yönden literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin egzersiz kapasitelerini AHMYT ile değerlendirdik. Mesafe, test öncesi ve sonrası KH, SpO₂, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), dispne, bacak yorgunluğu, genel yorgunlukları ve SMO₂ değerleri kaydedildi. Ölçülen tüm değerler iki grup arasında karşılaştırıldı.

KF'de birçok sistemik tutulumu akciğer fonksiyonlarının bozulmasına ve egzersiz intoleransına neden olur. Hastalığın prognozu ve tedavinin etkinliğini, bireylerin egzersiz yeteneklerinin değerlendirmek için fonksiyonel kapasite ölçümleri erişkin KF'li bireylerde zamanla daha çok önem kazanmaktadır (226). KF genç hastalarda egzersiz intoleransının mekanizmaları hala araştırılmakla birlikte yaş, cinsiyet, beslenme durumu akciğer fonksiyonları, genotip, *pseudomonas aeruginosa*, solunum kas kuvveti ve endüransı gibi çeşitli faktörlerden etkilendiği görülmüştür (5, 159, 227-229). Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışma genotipin KPET ile değerlendirilen egzersiz kapasitesi ile ilişkili olmadığını, düşük akciğer fonksiyonu ve yetersiz beslenme ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (227). Egzersiz kapasitesini değerlendirmede AHMYT erişkin KF'li bireylerde geçerli ve güvenilirliği olan bir testtir (230). Erişkin KF'li bireylerde özellikle azalmış akciğer fonksiyonunun azalmış AHMYT mesafesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (231). KOAH'lı bireylerde yapılan bir çalışmada azalmış quadricsps kas kuvvetinin fonksiyonel kapasiteyi olumsuz yönde etkilediği görülmüştür (232). KF'li, bronşektazili ve sağlıklı çocuk bireylerin karşılaştırıldığı çalışmada KF'li bireylerin yürüme mesafesi, test sonu KH ve kas oksijenizasyonu sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur (233). Çalışmamızın sonucunda erişkin KF'li bireylerin mesafe, test

sonrası KH ve SKB, test öncesi SpO_2 , test öncesi ve sonrası SMO_2 değerleri erişkin KF'li bireylerde sağlıklı bireylere göre belirgin olarak düşük bulundu. Test öncesi KH ve dispne değerleri erişkin KF'li bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksekti. Erişkin KF'li bireylerin yürüme mesafelerinin daha az olmasının, artmış test öncesi dispne algısının düşük akciğer fonksiyonları ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca daha az mesafenin bir diğer nedeninin her iki ekstremitte quadriceps kas kuvvetlerinin daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Erişkin KF'li bireylerin test öncesi SpO_2 değerleri normal sınırlarda olmasına rağmen sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Erişkin KF'li bireyler test sırasında sağlıklı bireylere göre daha çok efor harcamaları gerekmiş olabilir. Buna rağmen sağlıklı bireylerin AHMYT mesafesi daha fazladır. Bu nedenle sağlıklı bireylerin test sonrası KH ve SKB'ları erişkin KF'li bireylerden daha yüksek bulunmuştur. Literatür incelendiğinde erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin AHMYT değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın ilk olması nedeniyle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Yürüme analizi Biodex Gait Trainer ile değerlendirildi. Her iki grubun 6 dakikalık bir süre ile yürüme hızları, yürüme döngüsü, yürüme mesafesi, sağ ve sol adım uzunlukları, ambulasyon indeksleri ve adım sayıları kaydedildi ve karşılaştırıldı. Okuro ve arkadaşları (234) 6DYT ile 55 KF'li ve 185 sağlıklı çocuğun yürüme hızlarını değerlendirmiş ve sonucundan KF'li bireylerin yürüme hızını sağlıklı bireylerden daha düşük bulunmuş. Ergin ve arkadaşlarının (235) 21 KF'li ve 21 sağlıklı çocuk ile yaptıkları çalışmada 6DYT ile yürüme hızları değerlendirilmiş sonucundan KF'li bireylerin yürüme hızları sağlıklı bireylere göre daha düşük belirlenmiştir. Çalışmamız sonucunda yürüme döngüsü, yürüme mesafesi, sağ ve sol adım uzunlukları, ambulasyon indeksleri ve adım sayıları KF'li ve sağlıklı bireyler arasında benzerdi. KF'li bireylerin yürüme hızı sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu. Yavaş yürüme hızının azalmış periferik kas kuvveti, solunum fonksiyon ve artmış dispne algısı ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin yürüme parametrelerinin değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın bu yönden literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin yaşam kalitelerini değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği olan SF-36 anketini kullanıldı. Sekiz alt parametresi bulunan bu anket çalışmasının sonucunda erişkin KF'li bireylerin fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol parametrelerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu görüldü. Gee ve arkadaşlarının (236) SF-36 anketini kullanarak yaptıkları çalışmada bu anketin geçerli olduğunu fakat hastalığın şiddetinin fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, genel sağlık algısı ve canlılık/enerji sonuçlarını kısıtladığı bulunmuştur. Goldbeck ve arkadaşlarının (237) yaptığı bir çalışmada SF-36'nin da içinde bulunduğu üç farklı sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği karşılaştırılmıştır. Sonucunda ise ölçüm amacına uygun anketler ve daha doğru veriler için hastalığa özgü anketlerin geliştirilmesi ve kullanılması söylenmiştir. Uchmanowicz ve arkadaşlarının (238) 30 KF'li klinikte yatan hasta ve 30 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı çalışmalarında, SF-36'nın tüm parametrelerinin KF'li bireylerin sağlıklı bireylerden anlamlı derece daha düşük olduğu bulunmuştur.

KF'li erişkin bireylerde ilerleyen yaş ile birlikte hastalığa özgü problemler tedavi yükünü arttırmaktadır. Bireyler hem tedaviye uyum sağlamak hem de günlük yaşamlarını devam ettirmeye çalışmaktadırlar. Ergenlikten yetişkinlik dönemine geçen KF'li bireyler aileden ayrılmak, eğitim, çalışmak, sosyal ilişkiler kurmak gibi artan sosyal zorluklarla karşılaşır (239, 240). Ayrıca doğurganlık ve ebeveynlik gibi kişisel sorunlarla da karşılaşır (240-242). Literatürdeki çalışmalarda daha çok Hastalığa Özgü Yaşam Kalitesi Anketi veya KF hastalığına özgü yaşam kalitesi anketi kullanılmıştır. Revize Kistik Fibrozis Anketi 2003 yılında Fransızca olarak geliştirilmiş (243). Ortaya çıkan bu sorunlar erişkin KF'li bireylerde sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin önemini arttırmaktadır. Çalışmamızda SF-36 tercih etmemizin nedeni sağlıklı bireylerle de çalışacak olmamızdan dolayı genel bir anket olması ve Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olmasıydı. Ayrıca genel bir anket olması sebebi ile birçok sistemi etkileyen bu hastalığın etkilerinin geniş kapsamlı değerlendirilmesini sağlamıştır. Yaptığımız çalışma sonucunda sekiz alt başlığı bulunan ankette sadece iki alt parametrede anlamlı fark görüldü. Gün içerisinde yapılan aktivitelerin sağlık durumundan ne kadar etkilendiğini değerlendiren fiziksel fonksiyon ve son dört hafta içinde sağlık ve duygu durumunun iş ve günlük etkinlikler üzerindeki etkilerini değerlendiren fiziksel rol gücü parametresini KF'li bireylerin sağlıklı bireylere

göre anlamlı derecede düşük bulundu. Diğer parametreler arasında anlamlı fark bulunamadı. Bu farklılıkları KF'in getirdiği sistemik problemlerin, erişkin bireylerde tedavi yükünün artmasının, hastalık sonucu ortaya azalmış solunum fonksiyonları ve periferik kas kuvvetinin bir yansıması olduğunu ve kişilerin bu nedenle günlük aktivitelerden kaçındığını düşünmekteyiz. Semptomların artması veya tekrarlaması korkusu da bunlar üzerinde etkili olabilir. SF-36 anketinin kullanıldığı çalışma sayısının azlığı, erişkin KF'li ve sağlıklı kontrol grubunun üzerinde yapılan yaşam kalitesi değerlendirmelerinin azlığından dolayı çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin anksiyete ve depresyon durumunu HAD ölçeği kullanarak değerlendirildi. Sonucundan anksiyete ve depresyon durumlarında her iki grup benzerdi. İngiltere ve Almanya'da 12 yaş ve üzeri KF'li bireylerin katıldığı erişkin KF olan olguları içeren iki ayrı kapsamlı çalışma sonucundan KF'li ve sağlıklı bireylerin anksiyete ve depresyon durumları arasında belirgin fark bulunamamıştır (244, 245). Backström-Eriksson ve arkadaşlarının (246) 18 yaşından büyük erişkin KF'li ve sağlıklı bireyler ile İsveç'te yaptıkları çalışmanın sonucunda anksiyete ve depresyon görülme sıklığı açısından her iki grup arasında belirgin bir fark bulunmamıştır.

Kronik solunum yolu hastalığına sahip bireyler yüksek anksiyete ve depresyon düzeyi için risk grubundadırlar (247-249). KF'li bireylerde artan yaşam süresi birlikte sosyal hayata katılım artmakta ama bunun yanında hastalığın tedavi yükü de artmaktadır. Uluslararası yapılan bir çalışmada kullanılan ölçeklerden biri de HAD idi. Çalışma sonucunda erişkin KF'li bireylerde anksiyete oranı % 32 bulunmuştur. Aynı çalışmada depresyon durumu HAD'a göre erişkinlerde bu oran % 13 bulunmuştur (3). Artmış anksiyete ve depresyon belirtileri azalmış akciğer fonksiyonu, azalmış yaşam kalitesi ve artmış hastane yatışları ile ilişkilidir (250-254).

Çalışmamızın sonucunda KF'li ve sağlıklı bireylerin anksiyete ve depresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. KF'li bireylerin anksiyete oranı % 13, depresyon oranı % 4,3 bulundu. Literatürde bulunan çalışmalar bu sonucu destekler niteliktedirler. Çalışmamızda erişkin KF'li bireylerde çalışan sayısı fazla iken, sağlıklı bireylerde öğrenci sayısı fazladır. Her iki durum da bireylerin sosyalleşmesine katkı sağlamaktadır. Bireylerin sosyal ilişkilerinin benzer olduğuna

o nedenle anket sonucunda anlamlı bir fark bulunmadığı düşünmekteyiz. HAD ölçeği kullanılarak yapılan erişkin KF'li ve sağlıklı bireyler ile ilgili çalışma sayısı yetersizdir. Çalışmamızın bu yönden literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın Limitasyonları

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde KF tanısı konulan ve katılmaya gönüllü erişkin bireylerden oluşmaktadır. Değerlendirmeye aldığımız erişkin KF'li bireylerin hastalık şiddetine göre sınıflandırılmaması ve çalışmaya katılan toplam birey sayısının az olmasının, çalışmamızın limitasyonları olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmaya katılan birey sayısının ve cinsiyet dağılımının eşit olması çalışmamızın güçlü yanlarından.

Literatürü incelediğimizde çalışmamızın erişkin KF'li bireylerde değerlendirilen ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldıkları birçok parametre açısından ilk olduğunu görmekteyiz. Erişkin KF'li bireylerde üst ekstremitte kas kuvvetlerini değerlendirildiği ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığı, kullandığımız değerlendirme yöntemine bakılarak periferik kas endruansı değerlendirilip sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığı başka çalışmaya rastlanmamıştır. AHMYT geçerli ve güvenilir bir yöntem olmasına rağmen, erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin fonksiyonel kapasitelerini değerlendirip karşılaştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Erişkin KF'li bireylerde yürüme analizi yapan ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığı çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin VKİ, VYY, VYA ve YVA, solunum kas kuvveti, quadriceps kas kuvveti, HAD ve SF-36 ölçümlerinde ise literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır ve sonuçları çelişkilidir. Bu yönlerden çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak erişkin KF'li bireylerin YVA, solunum fonksiyonları, solunum kas enduransları, alt ekstremitte kas kuvvetleri, fonksiyonel kapasiteleri ve yürüme hızları sağlıklı bireylere göre belirgin olarak düşüktür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın amacı erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin fonksiyonel kapasite, yürüme ve solunum parametrelerinin değerlendirilip karşılaştırılmasıydı. Çalışmamızda yaş ortalaması $23,61 \pm 3,07$ yıl olan 23 erişkin KF'li birey ile yaş ortalaması $22,26 \pm 3,02$ yıl olan 23 sağlıklı birey değerlendirilip karşılaştırıldı. Çalışma sonucunda ulaştığımız sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Erişkin KF'li bireylerin sağlıklı bireyler ile yaş, cinsiyet ve VKİ benzerdi. Boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ise, sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. İki gruptaki benzer sonuçlar değerlendirme sonuçlarının objektif olmasını sağladı.
2. Her iki grup arasında VYY ve VYA benzerdi. Erişkin KF'li bireylerin YVA daha düşük bulundu. YVA'nın, GIS problemlerinden kaynaklandığı ve solunum fonksiyonlarına katılım yaptığı bilinmektedir. Bu nedenle tedavi programına YVA artması ve sonrasında korunabilmesi için direnç ve aerobik egzersizlerin eklenmesi önerilebilir. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
3. Erişkin KF'li bireylerin solunum fonksiyonları sağlıklı bireylere göre belirgin olarak düşük bulundu. KFTR mutasyonundan kaynaklı olarak hücrelerde meydana gelen işlev bozukluğu ve sonucunda oluşan mukus, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile birlikte solunum fonksiyon kaybına neden olur. Bu kayıpları en aza indirmek ve önlemek için mutlaka rutin değerlendirme ve tedavi programına pulmoner rehabilitasyon eklenmeli ve düzenli olarak sürdürülmelidir.
4. Her iki grup arasında solunum kas fonksiyonları parametreleri olan MIP, % MIP, MEP ve % MEP değerleri benzerdi. Erişkin KF'li grubun solunum kas kuvveti enduransı sağlıklı bireylere göre düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bireyleri küçük yaştan itibaren pulmoner rehabilitasyon tedavisi almalarından kaynaklı olarak bu sonuca ulaştığımızı düşünmekteyiz. Ancak literatürde ise mevcut çalışmalar sonucu çelişkilidir.

Erişkin KF'li bireylerde bizim değerlendirme yöntemimiz ile yapılan ilk çalışmadır. Bu nedenle daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. Erişkin KF'li bireylerin sağ ve sol quadriceps kas kuvvetleri sağlıklı bireylere göre düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı Omuz abduksiyon ve fleksiyon kas kuvvetleri ile el kavrama kuvvetleri iki grup arasında benzerdi. Egzersiz programlarına mutlaka kas kuvvetlendirme çalışmalarının eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın üst ekstremitelerde kas kuvvetlerinin değerlendirildiği ilk çalışma olduğundan yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Daha büyük örneklem grupları ile çalışmalar yapılmalıdır.
6. Erişkin KF'li bireylerin mekik sayıları sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Şınav ve squat sayıları her iki grup için benzerdi. Abdominal kas kuvvetlerinin zayıf olmasından kaynaklı olabileceğini bu nedenle kuvvetlendirme programlarına bu kas grubunun da eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.
7. AHMYT sonuçlarına göre erişkin KF'li bireylerin mesafe, test sonrası KH ve SKB, test öncesi SpO_2 , test öncesi ve sonrası SMO_2 değerleri erişkin KF'li bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Test öncesi KH ve dispne değerleri erişkin KF'li bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bireylerin egzersiz programına aerobik egzersiz mutlaka eklenmelidir. Hem fonksiyonel kapasiteyi arttıracaklarını hem de dispne algısını azaltacaklarını düşünmekteyiz. AHMYT geçerli ve güvenilir bir test olmasına rağmen mevcut literatürde erişkin KF'li bireylerin sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. İlk olan çalışmamızın yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

8. Erişkin KF'li bireylerin yürüme hızları sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Yürüme döngüsü, yürüme mesafesi, sağ ve sol adım uzunlukları, ambulasyon indeksleri ve adım sayıları her iki grup için de benzerdi. Yürüme eğitimlerinin alt ekstremita kas kuvveti ile birlikte tedavi programına eklenirse bireyler için etkili olacağını düşünmekteyiz. Erişkin KF'li bireylerin yürüme parametrelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
9. Erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin anksiyete ve depresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. KF'li bireylerin anksiyete oranı % 13, depresyon oranı % 4,3 bulundu. Bireylerin sosyal hayatlarına (eğitim,iş) devamlılıklarının olmasında dolayı bu sonuca ulaştığımızı düşünmekteyiz. HAD ölçeği kullanılarak yapılan çalışma sayısı azdır. Erişkin KF'li ve sağlıklı bireylerin değerlendirilip karşılaştırıldığı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.
10. Erişkin KF'li bireylerin fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol güçlüğü parametreleri sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Diğer alt parametreler iki grup arasında benzerdi. Bu durumun sağlıklı bireylere göre ek olarak mevcut tedavi yükünden, rutinde uygulamaları gereken rehabilitasyon programları, kullanılması gereken ilaçlar, hastane randevularının neden olabileceğini düşünmekteyiz. Bireylerin tedavi programlarının yanında yaşam kalitelerini arttırmak adına multidisipliner bir çalışma yapılmalıdır. Mevcut literatürde çalışma sayısı azdır bu nedenle SF-36 anketi ile yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel P-R, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* 2016;47(2):420-8.
2. Gory I, Brown G, Wilson J, Kemp W, Paul E, Roberts SKJSjog. Increased risk of colorectal neoplasia in adult patients with cystic fibrosis: a matched case-control study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2014;49(10):1230-6.
3. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *2014;69(12):1090-7.*
4. Dassios TJPr. Determinants of respiratory pump function in patients with cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews* 2015;16(1):75-9.
5. Troosters T, Langer D, Vrijisen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *2009;33(1):99-106.*
6. Simmonds NJPr. Ageing in cystic fibrosis and long-term survival. *Paediatric respiratory reviews* 2013;14:6-9.
7. Carr S, Cosgriff R, Rajabzadeh-Heshejin U.K. Cystic Fibrosis Registry 2015 annual data report. London: Cystic Fibrosis Trust 2016.
8. Dogru D, Çakır E, Eyüboğlu TŞ, Pekcan S, Özçelik U. Cystic fibrosis in Turkey. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;8(4):e17.
9. Bradbury NA, Jilling T, Berta G, Sorscher EJ, Bridges RJ, Kirk KLJS. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. *Science* 1992;256(5056):530-2.
10. Le Drévo M-A, Benz N, Kerbiriou M, Giroux-Metges M-A, Pennec J-P, Trouvé P, et al. Annexin A5 increases the cell surface expression and the chloride channel function of the $\Delta F508$ -cystic fibrosis transmembrane regulator. *2008;1782(10):605-14.*
11. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B-s, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *1989;245(4922):1059-65.*
12. Bowen S-J, Hull JJP, Health C. The basic science of cystic fibrosis. *Paediatrics and Child Health* 2015;25(4):159-64.
13. Elborn JS, Shale D, Britton JJT. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *1991;46(12):881-5.*
14. Burgel P-R, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *2015:ERJ-01963-2014.*
15. Zolin A OA, Naehrlich L, van Rens J. ECFSPR Annual Report 2017. 2019.
16. Derneği T.T. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Turk Thorac Journal* 2011;12(2):1-140.
17. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *2006;61(7):627-35.*
18. Villamizar O, Waters SA, Scott T, Saayman S, Grepo N, Urak R, et al. Targeted Activation of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. 2019.

19. De Boeck K, Amaral MDJTLRM. Progress in therapies for cystic fibrosis. 2016;4(8):662-74.
20. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, Aldana RS, Furuya ME. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *Journal of Cystic Fibrosis* 2003;2(1):1-7.
21. Knowles M, Paradiso A, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Human gene therapy* 1995;6(4):445-55.
22. Rowe SM, Accurso F, Clancy JPJPotATS. Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activity in early-phase clinical trials. *Proceedings of the American Thoracic* 2007;4(4):387-98.
23. Orenstein DM, Winnie GB, Altman HJTJop. Cystic fibrosis: a 2002 update. 2002;140(2):156-64.
24. Boyle MPJCoipm. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. 2003;9(6):498-503.
25. Saint-Criq V, Gray MAJC, Sciences ML. Role of CFTR in epithelial physiology. 2017;74(1):93-115.
26. Stanton BAJAJop-CP. Hans Henriksen Ussing Distinguished Lectureship of the Epithelial Transport Group, 2016: Effects of *Pseudomonas aeruginosa* on CFTR chloride secretion and the host immune response. 2017;312(4):C357.
27. Rahman HA, Wahab AA, Rahman MA, Mostafa OARJAP. Faecal elastase - 1 concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. 2006;95(9):1066-9.
28. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig K-H, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. 2005;40(2):199-201.
29. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, Wasserfall CH, Campbell-Thompson ML, Theriaque DW, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after β -cell injury. 2006;55(7):1939-45.
30. Krysa J, Steger AJP. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. 2007;7(5-6):470-8.
31. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. 2008;152(4):540-5. e1.
32. Bridges NJPr. Diabetes in cystic fibrosis. 2013;14:16-8.
33. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CLJPd. Management of cystic fibrosis - related diabetes in children and adolescents. 2014;15(S20):65-76.
34. Rodman HM, Doershuk CF, Roland JMJM. The interaction of 2 diseases: diabetes mellitus and cystic fibrosis. 1986;65(6):389-97.
35. Rosenecker J, Eichler I, B ärmeier H, von der Hardt HJPp. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose - lowering agents. 2001;32(5):351-5.
36. Wilson D, Kalnins D, Stewart C, Hamilton N, Hanna A, Durie P, et al. Challenges in the dietary treatment of cystic fibrosis related diabetes mellitus. 2000;19(2):87-93.

37. Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AIJDC. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. 2010;33(2):311-6.
38. Davison SJPr. Assessment of liver disease in cystic fibrosis. 2018;27:24-7.
39. Flass T, Narkewicz MRJJoCF. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. 2013;12(2):116-24.
40. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. 2002;36(6):1374-82.
41. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte J-E, Winnock M, Alvarez FJJoh. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. 2004;41(6):920-5.
42. Bartter FC, Pronove P, Gill Jr JR, MacCardle RCJTAjom. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis: a new syndrome. 1962;33(6):811-28.
43. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Nelson textbook of pediatrics e-book: Elsevier Health Sciences; 2007.
44. Jouret F, Devuyt OJPA-EJoP. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. 2009;457(6):1227.
45. Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Noë L-H, Stern M, et al. Renal involvement in cystic fibrosis: diseases spectrum and clinical relevance. 2009;4(5):921-8.
46. Greger RJArop. Role of CFTR in the colon. 2000;62(1):467-91.
47. Rafeeq MM, Murad HASJJotm. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. 2017;15(1):84.
48. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan KJBpm. Cystic fibrosis lung environment and Pseudomonas aeruginosa infection. 2016;16(1):174.
49. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? : Mass Medical Soc; 2002.
50. Balfour I, Elborn JJCFreLHA. Clinical aspects of Cystic fibrosis. 2007:137-291.
51. Kent L, Reix P, Innes J, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. 2014;13(2):123-38.
52. Steinkamp G, Wiedemann BJT. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. 2002;57(7):596-601.
53. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas WJDc. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. 2009;32(9):1626-31.
54. Milla CE, Warwick WJ, Moran AJAjr, medicine cc. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. 2000;162(3):891-5.
55. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DPJC. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. 2004;126(2):412-9.
56. Ramos KJ, Quon BS, Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Lease ED, Aitken ML, et al. Heterogeneity in survival in adult patients with cystic fibrosis with FEV1 < 30% of predicted in the United States. 2017;151(6):1320-8.

57. De Boeck K, Zolin AJJoCF. Year to year change in FEV1 in patients with cystic fibrosis and different mutation classes. 2017;16(2):239-45.
58. Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic LJErorm. Predicting disease progression in cystic fibrosis. 2018;12(11):905-17.
59. Horsley AJRm. Lung clearance index in the assessment of airways disease. 2009;103(6):793-9.
60. Fuchs SI, Gappa MJPr. Lung clearance index: clinical and research applications in children. 2011;12(4):264-70.
61. Shei R-J, Dekerlegand RL, Mackintosh KA, Lowman JD, McNarry MAJSm-o. Inspiration for the Future: The Role of Inspiratory Muscle Training in Cystic Fibrosis. 2019;5(1):1-8.
62. Lands L, Heigenhauser G, Jones NJARoRD. Respiratory and peripheral muscle function in cystic fibrosis. 1993;147(4):865-9.
63. Ionescu AA, Chatham K, Davies CA, Nixon LS, Enright S, Shale DJJAjor, et al. Inspiratory muscle function and body composition in cystic fibrosis. 1998;158(4):1271-6.
64. Brancaleone P, Perez T, Robin S, Neviere R, Wallaert BJS, vasculitis,, WASOG dldojo. Clinical impact of inspiratory muscle impairment in sarcoidosis. 2004;21(3):219-27.
65. Perez T, Becquart L-A, Stach B, Wallaert B, Tonnel A-BJAjor, medicine cc. Inspiratory muscle strength and endurance in steroid-dependent asthma. 1996;153(2):610-5.
66. Fauroux BJPr. Respiratory muscle testing in children. 2003;4(3):243-9.
67. Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, Piva TC, Marostica PJ, Donadio MVJRc. Inspiratory muscle strength and endurance in children and adolescents with cystic fibrosis. 2016;61(2):184-91.
68. Pinet C, Cassart M, Scillia P, Lamotte M, Knoop C, Casimir G, et al. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. 2003;168(8):989-94.
69. Moorcroft A, Dodd M, Webb AJT. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis. 1997;52(3):291-3.
70. Koch CJPP. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. 2002;34(3):232-6.
71. Tingpej P, Smith L, Rose B, Zhu H, Conibear T, Al Nassafi K, et al. Phenotypic characterization of clonal and nonclonal *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from lungs of adults with cystic fibrosis. 2007;45(6):1697-704.
72. Govan JR, Brown AR, Jones AM. Evolving epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis lung infection. 2007.
73. Drenkard EJM, infection. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. 2003;5(13):1213-9.
74. Aaron SD, Ramotar K, Ferris W, Vandemheen K, Saginur R, Tullis E, et al. Adult cystic fibrosis exacerbations and new strains of *Pseudomonas aeruginosa*. 2004;169(7):811-5.

75. Fellrath J-M, Koutsokera A, Challet C, Sauty AJSRfACFC. Swiss Recommendations for Adult Cystic Fibrosis Care: Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). 2019.
76. Foweraker JJBmb. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. 2009;89(1):93-110.
77. Que C, Geddes D. Respiratory fungal infections and allergic bronchopulmonary aspergillosis. Cystic Fibrosis in the 21st century. 34: Karger Publishers; 2006. p. 166-72.
78. Gelfond D, Borowitz DJCG, Hepatology. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. 2013;11(4):333-42.
79. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SPJPP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. 2006;41(1):35-49.
80. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, Collins FS, Fitz JGJG. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. 1993;105(6):1857-64.
81. Colombo CJCoipm. Liver disease in cystic fibrosis. 2007;13(6):529-36.
82. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano GJJopg, nutrition. Liver disease in cystic fibrosis. 2006;43(1):S49-S55.
83. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. 2009;302(10):1076-83.
84. Wilschanski M, Durie PRJG. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. 2007;56(8):1153-63.
85. Wilschanski M, Novak IJCSHpim. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. 2013;3(5):a009746.
86. Kopelman H, Corey M, Gaskin K, Durie P, Weizman Z, Forstner GJG. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. 1988;95(2):349-55.
87. Kopelman H, Durie P, Gaskin K, Weizman Z, Forstner GJNEJoM. Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. 1985;312(6):329-34.
88. Allan Tucker J, Spock A, Spicer SS, Shelburne JD, Bradford WJUp. Inspissation of pancreatic zymogen material in cystic fibrosis. 2003;27(5):323-35.
89. Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, Suarez ES, Perry DRJR. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. 1996;16(4):871-93.
90. Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, Oudjhane KJPr. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. 2006;36(3):233-40.
91. Berrocal T, Pajares MPn, Zubillaga AFnJAJoR. Pancreatic cystosis in children and young adults with cystic fibrosis: sonographic, CT, and MRI findings. 2005;184(4):1305-9.
92. Tzetis M, Kaliakatsos M, Fotoulaki M, Papatheodorou A, Doudounakis S, Tsezou A, et al. Contribution of the CFTR gene, the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cationic trypsinogen gene (PRSS1) to the etiology of recurrent pancreatitis. 2007;71(5):451-7.
93. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. 1998;339(10):645-52.

94. Moran AJAMC. Endocrine complications of cystic fibrosis. 2002;13(1):145.
95. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch CJAP. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. 1994;83(8):849-53.
96. Dean M, Santis GJHg. Heterogeneity in the severity of cystic fibrosis and the role of CFTR gene mutations. 1994;93(4):364-8.
97. Feingold J, Guilloud-Bataille M, editors. Genetic comparisons of patients with cystic fibrosis with or without meconium ileus. Clinical Centers of the French CF Registry. *Annales de genetique*; 1999.
98. Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontag MK, Naehrlich L, et al. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. 2016;18(4):333.
99. Park RW, Grand RJJG. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. 1981;81(6):1143-61.
100. Mousa HM, Woodley FWJCgr. Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis: current understandings of mechanisms and management. 2012;14(3):226-35.
101. Wyllie R. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. Westminster Publications, Inc. 708 Glen Cove Avenue, Glen Head, NY 11545; 1999.
102. Stern RC, Izant RJ, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CFJG. Treatment and prognosis of rectal prolapse in cystic fibrosis. 1982;82(4):707-10.
103. Bronstein M, Sokol R, Abman S, Chatfield B, Hammond K, Hambidge K, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. 1992;120(4):533-40.
104. Kelly T, Buxbaum JJDD, sciences. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. 2015;60(7):1903-13.
105. Lamhonwah AM, Bear CE, Huan LJ, Chiaw PK, Ackerley CA, Tein IJAon. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. 2010;67(6):802-8.
106. de MEER K, Gulmans VA, van der LAAG JJAjor, medicine cc. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. 1999;159(3):748-54.
107. Feigal RJ, Tomczyk MS, Shapiro BLJLs. The calcium abnormality in cystic fibrosis mitochondria: relative role of respiration and ATP hydrolysis. 1982;30(1):93-8.
108. Feigal RJ, Shapiro BLJN. Mitochondrial calcium uptake and oxygen consumption in cystic fibrosis. 1979;278(5701):276-7.
109. Valdivieso AG, Clauzure M, Mar n MC, Taminelli GL, Copiz MMM, S nchez F, et al. The mitochondrial complex I activity is reduced in cells with impaired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) function. 2012;7(11):e48059.
110. Werkman M, Jeneson J, Helders P, Arets B, van der Ent K, Velthuis B, et al. Exercise oxidative skeletal muscle metabolism in adolescents with cystic fibrosis. 2016;101(3):421-31.
111. Decorte N, Gruet M, Camara B, Quetant S, Mely L, Vallier J, et al. Absence of calf muscle metabolism alterations in active cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease. 2017;16(1):98-106.
112. Sahlberg ME, Svantesson U, Thomas EMM, Strandvik BJC. Muscular strength and function in patients with cystic fibrosis. 2005;127(5):1587-92.

113. Divangahi M, Balghi H, Danialou G, Comtois AS, Demoule A, Ernest S, et al. Lack of CFTR in skeletal muscle predisposes to muscle wasting and diaphragm muscle pump failure in cystic fibrosis mice. 2009;5(7):e1000586.
114. Tu J, Le G, Ballard HJJTJop. Involvement of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the acidosis - induced efflux of ATP from rat skeletal muscle. 2010;588(22):4563-78.
115. De Meer K, Jeneson J, Gulmans V, Van Der Laag J, Berger RJT. Efficiency of oxidative work performance of skeletal muscle in patients with cystic fibrosis. 1995;50(9):980-3.
116. Quinton P, Reddy MJN. Control of CFTR chloride conductance by ATP levels through non-hydrolytic binding. 1992;360(6399):79.
117. Hwang T-C, Kirk KLJCSHpim. The CFTR ion channel: gating, regulation, and anion permeation. 2013;3(1):a009498.
118. Shapiro BL, Feigal RJ, Lam LJPotNAoS. Mitochondrial NADH dehydrogenase in cystic fibrosis. 1979;76(6):2979-83.
119. Dechecchi M, Girella E, Cabrini G, Berton GJE. The K (m) of NADH Dehydrogenase Is Decreased in Mitochondria of Cystic Fibrosis Cells. 1988;40:45-50.
120. Valdivieso AG, Marcucci F, Taminelli G, Guerrico AG, Alvarez S, Teiber ML, et al. The expression of the mitochondrial gene MT-ND4 is downregulated in cystic fibrosis. 2007;356(3):805-9.
121. Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW, Mazess RBJAJoDoC. Demineralization in cystic fibrosis: Detected by direct photon absorptiometry. 1979;133(6):632-5.
122. Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mellström D, Strandvik BJAP. Decreased bone mineral density in normal - growing patients with cystic fibrosis. 2003;92(6):688-93.
123. Haworth C, Selby P, Webb A, Dodd M, Musson H, Niven RM, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. 1999;54(11):961-7.
124. Nishiyama KK, Agarwal S, Kepley A, Rosete F, Hu Y, Guo XE, et al. Adults with cystic fibrosis have deficits in bone structure and strength at the distal tibia despite similar size and measuring standard and relative sites. 2018;107:181-7.
125. Conwell LS, Chang ABJCDoSR. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. 2014(3).
126. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. 2005;90(3):1888-96.
127. Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo CJJob, et al. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. 2006;21(3):388-96.
128. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet BJTi. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. 2010;86(1):1-7.
129. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, et al. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. 2004;35(3):771-6.
130. Gore AP, Kwon SH, Stenbit AEJJo. A roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. 2010;2011.

131. Haworth CSJCoipm. Impact of cystic fibrosis on bone health. 2010;16(6):516-622.
132. Tiddens HA, Rosenfeld M. Respiratory Manifestations. *Pediatric Respiratory Medicine*: Elsevier; 2008. p. 871-87.
133. Rogers DFJRC. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. 2007;52(9):1176-97.
134. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison HJNEJoM. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. 1992;326(18):1187-91.
135. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Elsevier; 2015.
136. George P, Banya W, Pareek N, Bilton D, Cullinan P, Hodson M, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. 2011;342:d1008.
137. Chaparro C, Hopkins PM, Schwarz CJJoCF. Long needed guidelines: Referral to transplant for cystic fibrosis patients. 2019;18(3):305-6.
138. Weill DJJotd. Lung transplantation: indications and contraindications. 2018;10(7):4574.
139. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart–lung transplant report—2014; focus theme: retransplantation. 2014;33(10):1009-24.
140. Hoy SMJD. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval. 2019;79(18):2001-7.
141. Alton EW, Armstrong DK, Ashby D, Bayfield KJ, Bilton D, Bloomfield EV, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of repeated nebulisation of non-viral cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene therapy in patients with cystic fibrosis. 2016.
142. Strandvik BJAN. Care of patients with cystic fibrosis. 2006;64(3):131-40.
143. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. 2002;1(2):51-75.
144. Hodson MEJR. Treatment of cystic fibrosis in the adult. 2000;67(6):595-607.
145. van der Schans CP, Prasad A, Main EJCDoSr. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. 2000(2).
146. Desmond KJ, Schwenk WF, Thomas E, Beaudry PH, Coates ALJTjoP. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. 1983;103(4):538-42.
147. Lapin CDJRc. Airway physiology, autogenic drainage, and active cycle of breathing. 2002;47(7):778-85.
148. Tønnesen P, Størring SJEjord. Positive expiratory pressure (PEP) as lung physiotherapy in cystic fibrosis: a pilot study. 1984;65(6):419-22.
149. Falk M, Kelstrup M, Andersen J, Kinoshita T, Falk P, Størring S, et al. Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure, PEP, in cystic fibrosis. 1984;65(6):423-32.

150. Myers TRJrc. Positive expiratory pressure and oscillatory positive expiratory pressure therapies. 2007;52(10):1308-27.
151. Marks JHJPr. Airway clearance devices in cystic fibrosis. 2007;8(1):17-23.
152. Daniels TJJomh. Physiotherapeutic management strategies for the treatment of cystic fibrosis in adults. 2010;3:201.
153. Darbee JC, Kanga JF, Ohtake PJJpt. Physiologic evidence for high-frequency chest wall oscillation and positive expiratory pressure breathing in hospitalized subjects with cystic fibrosis. 2005;85(12):1278-89.
154. Pryor JJERJ. Physiotherapy for airway clearance in adults. 1999;14(6):1418-24.
155. Pryor J, Ammani Prasad S. Physiotherapy for respiratory and cardiac problems. London: Churchill Livingstone; 2002.
156. Thompson WR, Gordon NF, Pescatello LS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
157. Urquhart D, Blacklock S, Fynn djpp. the belief that maximal exercise effort is expended on shuttle testing may be unfounded in children with cystic fibrosis: 432. 2014;49.
158. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CFJNEJoM. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. 1992;327(25):1785-8.
159. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar AJT. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. 2005;60(1):50-4.
160. Hebestreit H, Hulzebos EH, Schneiderman JE, Karila C, Boas SR, Kriemler S, et al. Cardiopulmonary exercise testing provides additional prognostic information in cystic fibrosis. 2019;199(8):987-95.
161. Pérez M, Groeneveld IF, Santana - Sosa E, Fiuza - Luces C, Gonzalez - Saiz L, Villa - Asensi JR, et al. Aerobic fitness is associated with lower risk of hospitalization in children with cystic fibrosis. 2014;49(7):641-9.
162. Cox NS, Holland AEJJofojotECFS. Exercise assessment and training in cystic fibrosis: Can less achieve more? 2017;16(6):649.
163. Gruet M, Troosters T, Verges SJJJoCF. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. 2017;16(5):538-52.
164. Urquhart D, Saynor ZJPr. Exercise testing in cystic fibrosis: Who and why? 2018;27:28-32.
165. Shei R-J, Mackintosh KA, Peabody Lever JE, McNarry MA, Krick SJFip. Exercise Physiology Across the Lifespan in Cystic Fibrosis. 2019;10:1382.
166. Garc á ST, S á nchez MAG, Cejudo P, Gallego EQ, Dapena J, Jiménez RG, et al. Bone health, daily physical activity, and exercise tolerance in patients with cystic fibrosis. 2011;140(2):475-81.
167. Galassetti P, Riddell MCJCP. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). 2013;3(3):1309-36.
168. Dwyer TJ, Alison JA, McKeough ZJ, Daviskas E, Bye PTJC. Effects of exercise on respiratory flow and sputum properties in patients with cystic fibrosis. 2011;139(4):870-7.

169. Norgan NJPhn. Laboratory and field measurements of body composition. 2005;8(7a):1108-22.
170. Cyrino ES, Okano AH, Glaner MF, Romanzini M, Gobbo LA, Makoski A, et al. Impact of the use of different skinfold calipers for the analysis of the body composition. 2003;9(3):150-3.
171. Siri WEJTombcW, DC: National Academy of Sciences, National Research Council. Body volume measurement by gas dilution. 1961:108-17.
172. Jackson AS, Pollock ML, Gettman LRJRQA AfH, Physical Education, Recreation. Intertester reliability of selected skinfold and circumference measurements and percent fat estimates. 1978;49(4):546-51.
173. Otman AS. Tedavi hareketlerinde temel değerlendirme prensipleri: Pelikan yayıncılık; 2014.
174. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. 2005;26(2):319-38.
175. European RS, respiratory ATSJ Ajo, medicine cc. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. 2002;166(4):518.
176. Black LF, Hyatt REJARord. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. 1969;99(5):696-702.
177. Probst VS, Hernandez NA, Teixeira DC, Felcar JM, Mesquita RB, Gonçalves CG, et al. Reference values for the incremental shuttle walking test. 2012;106(2):243-8.
178. Singh SJ, Morgan M, Scott S, Walters D, Hardman AEJT. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. 1992;47(12):1019-24.
179. Ware Jr JE, Sherbourne CDJMc. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. 1992:473-83.
180. Kocyigit HJIvtd. Kisa Form-36 (KF-36)'nm Turkce versiyonunun guvenilirliği ve gecerliliği. 1999;12:102-6.
181. Zigmond AS, Snaith RPJAps. The hospital anxiety and depression scale. 1983;67(6):361-70.
182. Panagopoulou P, Fotoulaki M, Manolitsas A, Pavlitou-Tsiontsi E, Tsitouridis I, Nousia-Arvanitakis SJJoCF. Adiponectin and body composition in cystic fibrosis. 2008;7(3):244-51.
183. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJ, Kotsimbos T, Bailey M, Wilson JWJN. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. 2010;26(7-8):753-9.
184. Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, Nixon LS, Stone MD, Shale DJJC. Hidden depletion of fat-free mass and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. 2003;124(6):2220-8.
185. Alvarez JA, Ziegler TR, Millson EC, Stecenko AAJN. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. 2016;32(4):447-52.
186. Elkin sl, williams l, moore m, hodson me, rutherford omjcs. relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. 2000;99(4):309-14.

187. Moriconi N, Kraenzlin M, Muller B, Keller U, Nusbaumer CP, Stöhr S, et al. Body composition and adiponectin serum concentrations in adult patients with cystic fibrosis. 2006;91(4):1586-90.
188. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJJoCF. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. 2007;6(6):384-90.
189. Newby MJ, Keim NL, Brown DLJTAjocn. Body composition of adult cystic fibrosis patients and control subjects as determined by densitometry, bioelectrical impedance, total-body electrical conductivity, skinfold measurements, and deuterium oxide dilution. 1990;52(2):209-13.
190. Tomezsko JL, Scanlin TF, Stallings VAJTAjocn. Body composition of children with cystic fibrosis with mild clinical manifestations compared with normal children. 1994;59(1):123-8.
191. Mar ñ VB, Velandia S, Hunter B, Gattas V, Fielbaum O, Herrera O, et al. Energy expenditure, nutrition status, and body composition in children with cystic fibrosis. 2004;20(2):181-6.
192. Swisher AK, Yeater R, Moffett K, Baer L, Stanton BJJJoEPO. a comparison of methods to determine body fat in individuals with cystic fibrosis: a pilot study. 2003;6(2).
193. Miller M, Ward L, Thomas B, Cooksley W, Shepherd RJTAjocn. Altered body composition and muscle protein degradation in nutritionally growth-retarded children with cystic fibrosis. 1982;36(3):492-9.
194. Spicher V, Roulet M, Schaffner C, Schutz YJEjop. Bio-electrical impedance analysis for estimation of fat-free mass and muscle mass in cystic fibrosis patients. 1993;152(3):222-5.
195. Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. 2003;142(6):624-30.
196. Kosciuk RL, Farrell PM, Kosorok MR, Zaremba KM, Laxova A, Lai H-C, et al. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. 2004;113(6):1549-58.
197. Corey M, McLaughlin F, Williams M, Levison HJJJoce. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. 1988;41(6):583-91.
198. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, on Growth CPG, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. 2008;108(5):832-9.
199. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. 2014;13:S23-S42.
200. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. 2002;165(4):495-500.
201. Mo ço VR, Lopes A, dos Santos Vig ário P, de Almeida V, de Menezes S, Guimarães FJRpdP. Pulmonary function, functional capacity and quality of life in adults with cystic fibrosis. 2015;21(4):198-202.

202. Gruet M, Decorte N, Mely L, Vallier J-M, Camara B, Quetant S, et al. Skeletal muscle contractility and fatigability in adults with cystic fibrosis. 2016;15(1):e1-e8.
203. Van Iterson EH, Wheatley CM, Baker SE, Morgan WJ, Snyder EMJH, Lung. The relationship between cardiac hemodynamics and exercise tolerance in cystic fibrosis. 2016;45(3):283-90.
204. Dufresne V, Knoop C, Van Muylem A, Malfroot A, Lamotte M, Opdekamp C, et al. Effect of systemic inflammation on inspiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. 2009;180(2):153-8.
205. Dekerlegand RL, Hadjiliadis D, Swisher AK, Parrott JS, Heuer AJ, Myslinski MJJoCF. Inspiratory muscle strength relative to disease severity in adults with stable cystic fibrosis. 2015;14(5):639-45.
206. Bradley S, Solin P, Wilson J, Johns D, Walters EH, Naughton MTJC. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. 1999;116(3):647-54.
207. Gruet M, Larribaut J, Vallier J-M, Camara B, Mely L. Respiratory muscle endurance in adults with cystic fibrosis measured by.
208. Braun N, Arora NS, Rochester DFJoAP. Force-length relationship of the normal human diaphragm. 1982;53(2):405-12.
209. Pradal U, Polese G, Braggion C, Poggi R, Zanolla L, Mastella G, et al. Determinants of maximal transdiaphragmatic pressure in adults with cystic fibrosis. 1994;150(1):167-73.
210. Dassios T, Katelari A, Doudounakis S, Dimitriou GJRm. Aerobic exercise and respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. 2013;107(5):684-90.
211. Dassios TG, Katelari A, Doudounakis S, Dimitriou GJRc. Chronic Pseudomonas aeruginosa infection and respiratory muscle impairment in cystic fibrosis. 2014;59(3):363-70.
212. Barry SC, Gallagher CGJoAP. Corticosteroids and skeletal muscle function in cystic fibrosis. 2003;95(4):1379-84.
213. Keens TG, Krastins IR, Wannamaker EM, Levison H, Crozier DN, Bryan ACJARoRD. Ventilatory muscle endurance training in normal subjects and patients with cystic fibrosis. 1977;116(5):853-60.
214. De Jong W, Van Aalderen W, Kraan J, Koeter G, Van der Schans CJRm. Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. 2001;95(1):31-6.
215. Leroy S, Perez T, Nevriere R, Aguilaniu B, Wallaert BJoCF. Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation during exercise in cystic fibrosis: impact of inspiratory muscle endurance. 2011;10(3):159-65.
216. Savi D, Leggieri E, Perelli T, Troiani P, Graziano L, D'Alu V, et al. Daily Physical Activity May Affect Aerobic Exercise Capacity And Peripheral Muscle Function In Adults With Cystic Fibrosis. B38 update in adult cystic fibrosis: American Thoracic Society; 2014. p. A2856-A.
217. Selvadurai HC, Allen J, Sachinwalla T, Macauley J, Blimkie CJ, Van Asperen PPJAjor, et al. Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis. 2003;168(12):1476-80.
218. Gruet M, Vallier J, Mely L, Brisswalter JJoE, Kinesiology. Long term reliability of EMG measurements in adults with cystic fibrosis. 2010;20(2):305-12.

219. Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. 2014;14(1):26.
220. Hulzebos EH, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van PB, Twisk JW, Arets H, van der Ent CK, et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. 2014;46(11):2047-52.
221. King SJ, Nyulasi IB, Bailey M, Kotsimbos T, Wilson JWJ. Loss of fat-free mass over four years in adult cystic fibrosis is associated with high serum interleukin-6 levels but not tumour necrosis factor-alpha. 2014;33(1):150-5.
222. Bolton C, Ionescu A, Evans W, Pettit R, Shale DJT. Altered tissue distribution in adults with cystic fibrosis. 2003;58(10):885-9.
223. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Wouters EFJ. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 2000;71(3):733-8.
224. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Sidney S, Katz PP, Ackerson L, et al. COPD as a systemic disease: impact on physical functional limitations. 2008;121(9):789-96.
225. Wind AE, Takken T, Helders PJ, Engelbert RH. Is grip strength a predictor for total muscle strength in healthy children, adolescents, and young adults? 2010;169(3):281-7.
226. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman DJC. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. 2004;125(1):1S-39S.
227. Radtke T, Hebestreit H, Gallati S, Schneiderman JE, Braun J, Stevens D, et al. CFTR genotype and maximal exercise capacity in cystic fibrosis. A cross-sectional study. 2018;15(2):209-16.
228. Van de Weert-van Leeuwen P, Slieker M, Hulzebos H, Kruitwagen C, Van der Ent C, Arets H. Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis. 2012;39(4):893-8.
229. Doeleman W, Takken T, Bronsveld I, Hulzebos EJP. Relationship between lung function and Modified Shuttle Test performance in adult patients with cystic fibrosis: a cross-sectional, retrospective study. 2016;102(2):184-8.
230. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn SJC. Reliability, repeatability, and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis. 2000;117(6):1666-71.
231. Karapanagiotis S, Gambazza S, Brivio A, Colombo C. 173 Cystic fibrosis patients' performance on Modified Shuttle Walk Test. 2014;13:S91.
232. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. 1996;153(3):976-80.
233. Dik J. Kistik Fibrozis ve Bronşektazili Bireylerde Reaksiyon Zamanı ve Postürü Kontrolün Değerlendirilmesi: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
234. Okuro RT, de Oliveira Ribeiro MAG, Ribeiro JD, Minsky RC, Schivinski C. Alternative indexes to estimate the functional capacity from the 6-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. 2017;62(3):324-32.
235. Ergin E, Savcı S, Kahraman BO, Tanrıverdi A, Özsoy I, Atakul G, et al. Three-axis accelerometer system for comparison of gait parameters in children with cystic fibrosis and healthy peers. 2020.

236. Gee L, Abbott J, Conway S, Etherington C, Webb AJJoCF. Validation of the SF-36 for the assessment of quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. 2002;1(3):137-45.
237. Goldbeck L, Schmitz TJQoLR. Comparison of three generic questionnaires measuring quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis: the 36-item short form health survey, the quality of life profile for chronic diseases, and the questions on life satisfaction. 2001;10(1):23-36.
238. Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Wleklík M, Rosinczuk-Tonderys J, Dębska GJAiRM. Health-related quality of life of patients with cystic fibrosis assessed by the SF-36 questionnaire. 2014;82(1):10-7.
239. Edwards J, Boxall KJD, Society. Adults with cystic fibrosis and barriers to employment. 2010;25(4):441-53.
240. Pfeffer P, Pfeffer J, Hodson MJJoCF. The psychosocial and psychiatric side of cystic fibrosis in adolescents and adults. 2003;2(2):61-8.
241. Johannesson M, Carlson M, Brucefors AB, Hjelte LJPe, counseling. Cystic fibrosis through a female perspective: psychosocial issues and information concerning puberty and motherhood. 1998;34(2):115-23.
242. Sawyer SM. Reproductive and sexual health in adolescents with cystic fibrosis. British Medical Journal Publishing Group; 1996.
243. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs J-MJQoLR. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. 2003;12(1):63-76.
244. Duff AJ, Abbott J, Cowperthwaite C, Sumner C, Hurley MA, Quittner A, et al. Depression and anxiety in adolescents and adults with cystic fibrosis in the UK: a cross-sectional study. 2014;13(6):745-53.
245. Goldbeck L, Besier T, Hinz A, Singer S, Quittner AL, Chest TGJ. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in German patients with cystic fibrosis. 2010;138(4):929-36.
246. Backström-Eriksson L, Sorjonen K, Bergsten-Brucefors A, Hjelte L, Melin BJBpm. Anxiety and depression in adults with cystic fibrosis: a comparison between patients and the general population in Sweden and three other European countries. 2015;15(1):121.
247. Brenes GAJpm. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. 2003;65(6):963-70.
248. Singer HK, Ruchinskas RA, Riley KC, Broshek DK, Barth JTJC. The psychological impact of end-stage lung disease. 2001;120(4):1246-52.
249. Fan VS, Meek PMJCicm. Anxiety, depression, and cognitive impairment in patients with chronic respiratory disease. 2014;35(2):399-409.
250. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CSJC. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. 2007;132(1):231-7.
251. Havermans T, Colpaert K, Dupont LJJJoCF. Quality of life in patients with cystic fibrosis: association with anxiety and depression. 2008;7(6):581-4.
252. Fidika A, Herle M, Goldbeck LJBpm. Symptoms of depression impact the course of lung function in adolescents and adults with cystic fibrosis. 2014;14(1):205.

253. Yohannes AM, Willgoss TG, Fatoye FA, Dip MD, Webb KJRc. Relationship between anxiety, depression, and quality of life in adult patients with cystic fibrosis. 2012;57(4):550-6.
254. Snell C, Fernandes S, Bujoreanu IS, Garcia GJPp. Depression, illness severity, and healthcare utilization in cystic fibrosis. 2014;49(12):1177-81.