

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

**FARKLI OBSTRÜKSİYON ŞİDDETLERİNDEKİ KİSTİK  
FİBROZİSLİ ÇOCUKLARDA MİKRO VE MAKROVASKÜLER  
FONKSİYONLARIN, EGZERSİZ KAPASİTESİ VE SOLUNUM  
FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzm. Fzt. Senem ŞİMŞEK**

**Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Programı**

**DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2025**



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

**FARKLI OBSTRÜKSİYON ŞİDDETLERİNDEKİ KİSTİK  
FİBROZİSLİ ÇOCUKLARDA MİKRO VE MAKROVASKÜLER  
FONKSİYONLARIN, EGZERSİZ KAPASİTESİ VE SOLUNUM  
FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzm. Fzt. Senem ŞİMŞEK**

**Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Programı**

**DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE**

**ANKARA**

**2025**

FARKLI OBSTRÜKSİYON ŞİDDETLERİNDEKİ KİSTİK FİBROZİSLİ  
ÇOCUKLARDA MİKRO VE MAKROVASKÜLER FONKSİYONLARIN,  
EGZERSİZ KAPASİTESİ VE SOLUNUM FONKSİYONLARI İLE  
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Öğrenci: Uzm. Fzt. Senem ŞİMŞEK

Danışman: Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE

Bu tez çalışması 24/06/2025 tarihinde jürimiz tarafından 'Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı' nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

*Prof. Dr. Melda SAĞLAM*  
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye:

*Prof. Dr. Naciye VARDAR YAĞLI*  
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye:

*Prof. Dr. Neslihan DURUTÜRK*  
(Başkent Üniversitesi)

Üye:

*Doç. Dr. Aynur DEMİREL*  
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye:

*Doç. Dr. İlknur NAZ GÜRŞAN*  
(İzmir Katip Çelebi Üniversitesi)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim- Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur. 10 Temmuz 2025

*Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN*

Enstitü Müdürü

7

## YAYIMLAMA ve FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

24/06/2025

Senem ŞİMŞEK

*“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”*

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

\* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

*Uzm. Fzt. Senem şİMşEK*

## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim ve tez sürecimin her aşamasında değerli bilgileri ve tecrübesi ile yol gösteren ve büyük bir özveride bulunan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Deniz İnal İnce'ye,

Çalışmamızın TÜBİTAK proje sürecinde değerli bilgilerini ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım ve araştırmacı arkadaşlarım Sayın Prof. Dr. E. Ebru Güneş Yalçın'a, Sayın Prof. Dr. Murat T. Budak'a, Sayın Prof. Suna Sabuncuoğlu'na ve Doç. Dr. Nagehan Emirlioğlu Ordukaya'ya, Uzm. Dr. Meltem Akgül Erdal'a, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Kartal'a,

Lisansüstü eğitim sürecimde kıymetli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Melda Sağlam'a, Sayın Prof. Dr. Naciye Vardar Yağlı'ya ve Prof. Dr. Ebru Çalık Kütükcü'ye,

Tez izleme komitemde yer alan, kıymetli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Neslihan Durutürk'e,

Çalışmamın yapılabilmesi için verilen desteklerden dolayı TÜBİTAK Araştırma Destek Programları Başkanlığı'na,

Çalışmam süresindeki desteklerinden dolayı ve büyük emekleri olan çalışma arkadaşım Dr. Fzt. Aslihan Çakmak Önal'a,

Tezin istatistiksel verilerinin değerlendirilmesi ve yorumlanması sırasında değerli katkılarda bulunan sayın hocam Prof. Dr. Mutlu Hayran ve Dr. Amine Bayraklı Özbeyaz'a,

Uzaktan da olsalar yanımda olduklarını hissettiren güzel dostlarım, Uzm. Fzt. Gonca Arı ve Dr. Fzt. Selda Gökçen'e,

Destekleri ve içtenlikleri ile yanımda olan değerli arkadaşlarım, Uzm. Fzt. E. Burcu Özcan'a, Dr. Fzt. Nurel Ertürk'e ve Dr. Fzt. Filiz Eyüboğlu'na,

Tez çalışmama gönüllü olarak katılan ve çalışmanın gerçekleşmesini sağlayan yurdumin binbir çiçekli bahçelerinden gelen güzel çocuklara ve sevgili ailelerine,

Tez sürecinde benden desteğini esirgemeyen ve ikizi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim canım Sinem Şimşek'e,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi, çalışmam sırasında da manevi destek ve anlayışları için canım annem İpek Şimşek'e ve babam Tevfik Şimşek'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Şimşek, S., Farklı Obstrüksiyon Şiddetlerindeki Kistik Fibrozisli Çocuklarda Mikro ve Makrovasküler Fonksiyonların, Egzersiz Kapasitesi ve Solunum Fonksiyonları ile İlişkisinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Programı Doktora Tezi, Ankara, 2025.** Kistik fibrozisli (KF) çocuklarda endotelial fonksiyon, arteriyel sertlik ve maksimal egzersiz kapasitesi etkilenebilir. Bu çalışmada, farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda mikrovasküler (endotelial) ve makrovasküler (arteriyel sertlik) fonksiyonların karşılaştırılması; egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmaya 60 KF'li çocuk (ortalama yaş=10-18 yıl) katıldı. Solunum fonksiyonuna göre obstrüksiyonu olan (O-KF) (n=14) ve obstrüksiyonu olmayan (N-KF) (n=46) olarak sınıflandırıldı. Endotelial fonksiyonu (ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin, VEGF, ET-1), arteriyel sertlik (Alx@75, PWV) ve maksimal egzersiz kapasitesi (kardiyopulmoner egzersiz testi) değerlendirildi. O-KF ve N-KF grubunda ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin, VEGF ve ET-1 değerleri benzerdi ( $p>0,05$ ). O-KF'li çocuklarda, N-KF'li çocuklara göre Alx@75 anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ); PWV değeri ise, iki grupta birbirine benzerdi ( $p>0,05$ ). O-KF'li çocuklarda, N-KF'li çocuklara göre %VO<sub>2zirve</sub> anlamlı olarak düşüktü ( $p<0,05$ ). O-KF'li çocuklarda PWV, VO<sub>2zirve</sub> ( $r=0,707$ ,  $p=0,005$ ) ile ilişkiliydi. N-KF'li çocuklarda PWV ile FVC ( $r=0,406$ ,  $p=0,005$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r=0,388$ ,  $p=0,008$ ) ve VO<sub>2zirve</sub> ( $r=0,431$ ,  $p=0,003$ ) ilişkiliydi. Alx@75 ile FVC ( $r=-0,509$ ,  $p<0,001$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r=-0,508$ ,  $p<0,001$ ) ve VO<sub>2zirve</sub> ( $r=-0,479$ ,  $p=0,001$ ) arasında korelasyon vardı. KF olan çocuklarda arteriyel sertlik ve maksimal egzersiz kapasitesi havayolu obstrüksiyonundan etkilenmektedir. KF'li çocuklarda pulmoner rehabilitasyon programı belirlenirken vasküler sağlığın değerlendirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** kistik fibrozis, arteriyel sertlik, endotelial fonksiyon, maksimal egzersiz kapasitesi testi.

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 1002-Hızlı Destek Programı (1002-A Hızlı Destek Modülü) olarak desteklenmiştir (Proje numarası: 221S353).

## ABSTRACT

**Şimşek, S., An Investigation of Relationship between Micro and Macrovascular Function, Exercise Capacity, and Pulmonary Function in Children with Cystic Fibrosis with Different Obstruction Severity, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Cardiopulmonary Rehabilitation Program, Doctor of Philosophy Thesis, Ankara 2025.** Endothelial function, arterial stiffness, and maximal exercise capacity may be affected in children with cystic fibrosis (CF). This study aimed to compare microvascular (endothelial) and macrovascular (arterial stiffness) function in CF children with different severities of obstruction, and to examine their relationship with exercise capacity and pulmonary function. The study included 60 CF children (aged 10-18 years). Based on pulmonary function, the children were classified as obstructed (O-CF) (n=14) and non-obstructed (N-CF) (n=46). Endothelial function (ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin, VEGF, ET-1), arterial stiffness (Alx@75, PWV), and maximal exercise capacity (cardiopulmonary exercise test) were evaluated. Endothelial function values (ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin, VEGF, ET-1) were similar in both O-CF and N-CF groups ( $p>0.05$ ). In O-CF children, Alx@75 was significantly higher compared to N-CF children ( $p<0.05$ ), while PWV values were similar between the two groups ( $p>0.05$ ). In O-CF children, %VO<sub>2peak</sub> was significantly lower than in N-CF children ( $p<0.05$ ). In O-CF children, PWV was significantly correlated with VO<sub>2peak</sub> ( $r=0.707$ ,  $p=0.005$ ). In N-CF children, PWV was correlated with FVC ( $r=0.406$ ,  $p=0.005$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r=0.388$ ,  $p=0.008$ ), and VO<sub>2peak</sub> ( $r=0.431$ ,  $p=0.003$ ). Alx@75 was correlated with FVC ( $r=-0.509$ ,  $p<0.001$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r=-0.508$ ,  $p<0.001$ ), and VO<sub>2peak</sub> ( $r=-0.479$ ,  $p=0.001$ ). Arterial stiffness and maximal exercise capacity in CF children are affected by the presence of airflow obstruction. When determining a pulmonary rehabilitation program for children with CF, the evaluation of vascular health should be taken into consideration.

**Keywords:** cystic fibrosis, arterial stiffness, endothelial function, maximal exercise capacity test.

Supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) as 1002- Rapid Support Program (A Short Term Support Module) (Project number 221S353).

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA ve FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
2.1. Kistik Fibrozis	5
2.1.1. Tanımı	5
2.1.2. Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Patofizyolojisi	5
2.1.4. Değerlendirme ve Tanı	6
2.1.5. Klinik Durum	7
2.2. Kistik Fibroziste Solunum Fonksiyonları	8
2.3. Kistik Fibroziste Vücut Kompozisyonu	9
2.4. Kistik Fibroziste Solunum Kas Kuvveti	11
2.5. Kistik Fibroziste Periferik Kas Kuvveti	13
2.6. Kistik Fibroziste Egzersiz Kapasitesi	15
2.7. Kardiyovasküler Risk	19
2.8. Endotelial Fonksiyon	22
2.8.1. Kistik Fibrozis ve Endotelial Fonksiyon	23
2.9. Arteriyel Sertlik	25
2.9.1. Kistik Fibrozis ve Arteriyel Sertlik	31
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>34</b>
3.1. Bireyler	34

3.2.	Yöntem	36
3.2.1.	Demografik ve Fiziksel Özellikler	36
3.2.2.	Vücut Kompozisyonu Değerlendirmesi	36
3.2.3.	Solunum Kas Kuvveti Değerlendirmesi	36
3.2.4.	Periferik Kas Kuvveti Değerlendirmesi	37
3.2.5.	Endotelial Fonksiyon Değerlendirmesi	37
3.2.6.	Arteriyel Sertlik Değerlendirmesi	39
3.2.7.	Maksimal Egzersiz Kapasitesi Değerlendirmesi	40
3.3.	İstatistiksel Analiz	41
<b>4.</b>	<b>BULGULAR</b>	43
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA</b>	62
<b>6.</b>	<b>SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	88
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	92
<b>8.</b>	<b>EKLER</b>	110
	<b>EK-1:</b> Etik Kurul Onayı	
	<b>EK-2:</b> Aydınlatılmış Onam Formu	
	<b>EK-3:</b> Orjinallik Raporu	
	<b>EK-4:</b> Dijital Makbuz	
<b>9.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	119

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>%</b>	Yüzde
<b>°C</b>	Derece
<b>Δ</b>	Değişim
<b><math>\bar{X}</math></b>	Ortalama
<b>Alx</b>	Augmentasyon İndeksi
<b>Alx@75</b>	75 atım/dakika Kalp Atım Hızına Normalize Edilmiş Augmentasyon İndeksi
<b>cm</b>	Santimetre
<b>cmH<sub>2</sub>O</b>	Santimetre Su
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>CAA</b>	Çeyrekler Arası Açıklık
<b>dk</b>	Dakika
<b>dL</b>	Desilitre
<b>dyn</b>	Santimetre-Gram-Saniye Birim Sisteminde Kullanılan Bir Kuvvet Birim
<b>E-selektin</b>	Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü
<b>ET-1</b>	Endotelin-1
<b>FEF<sub>%25-75</sub></b>	Zorlu Ekspiratuar Akımın % 25-75'i Akım Hızı
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümü
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümünün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
<b>FMD</b>	Akım Aracılı Dilatasyon
<b>FVC</b>	Zorlu Vital Kapasite
<b>gr</b>	Gram
<b>HDL</b>	Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler
<b>ICAM-1</b>	İnterselüler Adezyon Molekülü-1
<b>KF</b>	Kistik Fibrozis
<b>KFİD</b>	Kistik Fbrozise Bağlı Gelişen Diyabet
<b>KFTR</b>	Kistik Fibrozis Transmembran Kondüktans Regülatör
<b>Kg</b>	Kilogram

<b>Kg/m<sup>2</sup></b>	Vücut Ağırlığı/ Boy <sup>2</sup>
<b>KH</b>	Kalp Hızı
<b>KPET</b>	Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
<b>L</b>	Litre
<b>LDL</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
<b>m</b>	Metre
<b>m<sup>2</sup></b>	Metrekare
<b>MEP</b>	Maksimum Ekspiratuar Ağz İç Basıncı
<b>mEq</b>	Miliequivalent
<b>mg</b>	Miligram
<b>MİP</b>	Maksimum İnspiratuar Ağz İç Basıncı
<b>mL</b>	Mililitre
<b>µL</b>	Mikrolitre
<b>mm</b>	Milimetre
<b>mmHg</b>	Milimetre Civa
<b>mmol</b>	Milimol
<b>n</b>	Frekans
<b>N</b>	Newton
<b>ng</b>	Nanogram
<b>N-KF</b>	Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis
<b>nm</b>	Nanometre
<b>O-KF</b>	Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis
<b>p</b>	Yanılma Olasılığı
<b>PEF</b>	Tepe Akım Hızı
<b>pg</b>	Pikogram
<b>PWV</b>	Nabız Dalga Hızı
<b>RER</b>	Solunum Değişim Oranı
<b>RHİ</b>	Reaktif Hiperemi İndeksi
<b>rpm</b>	Devir Sayısı
<b>sn</b>	Saniye
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Oksijen Satürasyonu
<b>SPSS</b>	İstatistiksel Analiz Programı

<b>SS</b>	Standart Sapma
<b>VCAM-1</b>	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
<b>VCO<sub>2</sub></b>	Karbondioksit Üretimi
<b>VE</b>	Dakika Ventilasyonu
<b>VE/VCO<sub>2</sub></b>	Karbondioksit için Hesaplanan Ventilatuvar Eşitlik
<b>VE/VO<sub>2</sub></b>	Oksijen için Hesaplanan Ventilatuvar Eşitlik
<b>VEGF</b>	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VO<sub>2</sub></b>	Oksijen Tüketimi
<b>VO<sub>2</sub>@AE</b>	Anaerobik Eşikte Oksijen Tüketimi
<b>VO<sub>2</sub>/KH</b>	Oksijen Nabız
<b>VT</b>	Tidal Volüm
<b>W</b>	İş Yüğü

## ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
3.1.	Endotelyal fonksiyon parametrelerinin değerlendirilmesi.	39
3.2.	Arteryel sertlik ölçümü.	40
3.3.	Kardiyopulmoner egzersiz testi.	41
4.1.	Çalışmanın akış şeması.	43

## TABLOLAR

Tablo	Sayfa
4.1. Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların demografik ve fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması.	44
4.2. Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların kan parametrelerinin karşılaştırılması.	46
4.3. Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması.	47
4.4. Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların vücut kompozisyonu sonuçlarının karşılaştırılması.	48
4.5. Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların solunum kas kuvveti parametrelerinin karşılaştırılması.	48
4.6. Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların periferik kas kuvveti sonuçlarının karşılaştırılması.	49
4.7. Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların endotelial fonksiyonlarının karşılaştırılması.	49
4.8. Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların arteriyel sertlik, hemodinamik parametreler, santral ve periferik kan basıncı parametrelerinin karşılaştırılması.	50
4.9. Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocuklarda maksimal egzersiz kapasitesi test parametrelerinin karşılaştırılması.	52
4.10. O-KF'li çocuklarda endotelial fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi.	55
4.11. N-KF'li çocuklarda endotelial fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi.	56
4.12. O-KF'li çocuklarda arteriyel sertlik ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi.	58
4.13. N-KF'li çocuklarda arteriyel sertlik ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi.	61

## 1. GİRİŞ

Akciğer epiteli üzerindeki hareketli siliyanın koordineli hareketi, mukusun yukarı doğru transportundan sorumludur. Bu süreç akciğerleri enfeksiyondan korumak için gereklidir (1). Mukosilyer temizlenmenin konjenital olarak bozulduğu kistik fibrozis (KF) gibi nadir görülen hastalıklarda, sekresyon birikimi, kronik enfeksiyon ve inflamasyon ortaya çıkar (2).

En yaygın otozomal resesif hastalıklardan biri olan KF, kistik fibroz transmembran kondüktans regülatör (KFTR) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. KFTR proteininin yokluğu veya fonksiyonel bozukluğuna bağlı olarak, epitel yüzeyler boyunca klorür, bikarbonatın taşınması bozulur (3). KFTR, siklik adenosin monofosfat ile aktifleştirilen bir klorür ( $Cl^-$ ) kanalını kodlar ve esas olarak epitel hücrelerinin apikal membranında eksprese edilir. KFTR aynı zamanda endotelial hücreler, düz kas hücreleri, hematopoietik kök/progenitör hücreler, lökositler ve trombositler dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde de eksprese edilir ve aktiftir. KF araştırmalarının çoğu epitel hücreleri üzerinde yapılırken, endotelial hücrelerde KFTR fonksiyon kaybının etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Endotelial hücrelerde KFTR ekspresyonu ilk olarak Tousson ve ark. tarafından yayınlanmıştır (4). KFTR fonksiyon bozukluğu öncelikli olarak solunum, endokrin, gastrointestinal ve üreme sistemlerini etkiler iken, KFTR aynı zamanda mikrovasküler değişikliklerden kardiyak fonksiyondaki değişikliklere kadar potansiyel sonuçlarla kardiyovasküler sisteme de lokalizedir (3).

KF, pediatrik yaşta kronik rinosinüzit, havayolu enfeksiyonu ve bronşektaziye yol açan mukosilyer temizlenmede konjenital bozulma gösterir (5). Tekrarlayan havayolu enfeksiyonları, bozulmuş mukosilyer temizlenme, havayollarında önemli nötrofilik sızıntı dahil, KF'li çocuklarda havayolu inflamasyonu ortaya çıkabilmektedir (6). KF'de, komorbiditelere ve patolojinin şiddetine rağmen, sağkalım artmakta ve hastaların yaklaşık % 50'si erişkinliğe ulaşmaktadır (7).

KF, başlıca akciğerleri etkileyen, solunum yetmezliği ve erken ölüme yol açan çok sayıda sistemi etkileyen bir hastalıktır. KF'li bireylerin yaşam beklentisi arttıkça, yaşlanan KF popülasyonunda yeni durumların ortaya çıkması beklenebilmektedir (4). Yaşlanma ve ilerlemiş akciğer hastalığı ile erişkin KF'de, pulmoner hastalık, KF'e bağlı gelişen diyabet (KFİD), böbrek hastalığı, metabolik kemik hastalığı, kanserler,

ilaç alerjileri ve toksik etkiler, akciğer nakli ile ilgili komplikasyonları içeren önemli pulmoner ve solunum sistemi dışı problemler görülür (8).

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Endotelial hücre fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler hastalık gelişim riski için en önemli etkenlerden biridir; vasküler yaşlanma kardiyovasküler hastalık riskine sebep olur (9). Arteriyel sertlik, kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde bile yaşla birlikte artmaktadır (10). Sistemik inflamatuvar etkilenimi olan hastalıklar, kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olan artmış arteriyel sertlik ile ilişkilidir (11).

Literatürde, KF'li çocuklarda endotelial fonksiyon bozukluğu ve arteriyel sertlikle ilgili çalışmalar sınırlıdır (12-18). KF olan çocuklarda endotelial fonksiyon bozukluğu ve egzersiz ile ilgili yapılan çalışmada, sağlıklı çocuklara göre vasküler endotelial fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. KF'li çocuklarda daha ciddi havayolu hastalığının varlığı daha büyük endotelial fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Poore ve ark., KF'li çocuklarda endotelial fonksiyon ile zirve iş yükü ( $W_{zirve}$ ) ve zirve ventilasyon arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmiştir. Belirtilen çalışmada, endotelial fonksiyon ile zirve oksijen tüketimi ( $VO_{2zirve}$ ) arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (12). Başka bir çalışmada, çok küçük yaştaki KF'li çocuklarda arteriyel sertlikte artış ve sağ-sol ventrikül fonksiyonlarında bir miktar azalma olduğu bildirilmiştir (13). Diğer bir çalışmada, KF'li çocuklarda, büyük arterlerde sertliğin arttığı gösterilmiştir. KF'de arteriyel kompliyans değişiminin çocukluk çağında belirgin olduğu ve arteriyel sertlikteki artışın, kan basıncı veya diyabet durumundan bağımsız olarak, sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir. KF'li çocuklarda sistemik inflamasyon varlığında hemodinamik değişiklikler meydana gelmektedir. Sağkalımın ve erişkin yaşa ulaşan KF'li birey sayısının artması, KF'li bireylerde kardiyovasküler sağlığı korumak için vasküler değişikliklere yönelik farkındalığın artması gereksinimi de beraberinde getirmektedir (14). Bir çalışmada, KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre geleneksel risk faktörleri (artmış kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein, hipertansiyon, obezite) olmamasına rağmen, artmış arteriyel sertlik olduğu gösterilmiştir (15). Öztürk ve ark.'nın bir çalışmasında, KF'li çocuklarda akut alevlenme tedavisi ile arteriyel sertliğin azaldığı belirtilmektedir. KF'de sistemik inflamasyonun arteriyel sertlikte

artıya neden olabileceği ve tekrarlayan alevlenmelerin kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği gösterilmiştir (16). Sağlıklı kontrollerle (düzeltilmiş atriyal septal defekti olan) karşılaştırıldığında, KF dahil kronik hastalıkları olan ergenlerde, arteriyel sertlik ve duvar kalınlığında artış görülmüştür (17). KF'li çocuklarda vasküler tonusun post-preokluzif endotel bağımlı değişikliklerini değerlendirmek için pletismografik reaktif hiperemi indeksi (RHİ) ve endotelial fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinen biyobelirteçler (asimetrik dimetilarjini, yüksek duyarlı C-Reaktif Protein [CRP], vasküler hücre adezyon molekülü 1 [VCAM-1] ve endotelial lökosit adezyon molekülü [E-selektin]) ölçülerek endotelial fonksiyon değerlendirilmiştir. KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre RHİ değerleri anlamlı derecede düşük; yüksek duyarlı CRP, E-selektin ve VCAM-1 anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (18). KF'li çocuklarda arteriyel sertlik ve egzersiz kapasitesini birlikte değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda endotelial fonksiyonu ve arteriyel sertliği birlikte değerlendiren, egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya raslanmamıştır ve bu konu araştırmaya açıktır. Bu çalışmada, farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF olan çocuklarda mikrovasküler (endotel), makrovasküler (arteriyel sertlik) fonksiyonların karşılaştırılması amaçlandı. KF'li çocuklarda mikro ve makrovasküler fonksiyonların egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin araştırılması da çalışmanın diğer amacını oluşturdu.

Hipotez 1:

$H_0$  = Farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki kistik fibrozisli çocuklar arasında endotel fonksiyon veya arteriyel sertlik açısından fark yoktur.

$H_1$  = Farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki kistik fibrozisli çocuklar arasında endotelial fonksiyon veya arteriyel sertlik açısından fark vardır.

Hipotez 2:

$H_0$  = Farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki kistik fibrozisli çocuklarda mikro ve makrovasküler fonksiyonların egzersiz kapasitesi veya solunum fonksiyonları ile ilişkisi yoktur.

H<sub>1</sub> = Farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki kistik fibrozisli çocuklarda mikro ve makrovasküler fonksiyonların egzersiz kapasitesi veya solunum fonksiyonları ile ilişkisi vardır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kistik Fibrozis

#### 2.1.1. Tanımı

KF, solunum yollarını, pankreası, bağırsakları, hepatobiliyer sistemi ve erkek üreme sistemini etkileyen otozomal resesif, multisistemik bir hastalıktır. KF'e, 7q31.2 kromozom bandı üzerinde yer alan KFTR genindeki mutasyonlar (varyantlar) neden olur (19).

#### 2.1.2. Epidemiyolojisi

KF, beyaz ırkta en sık görülen yaşamı sınırlayan kalıtsal hastalıktır ve Avrupa kökenli popülasyonlarda 1/3.000 ile 1/6.000 canlı doğum arasında değişen bir sıklığa sahiptir. KF, Afrika ve Asya popülasyonlarında çok daha az yaygındır ve görülme sıklığı Afrika'da 1/17.000 ve Asya'da 1/32.000 civarındadır (19).

Türkiye'de KF ile ilgili ilk rapor 1973 yılında yayınlanmış ve ter klorür testleri kullanılarak KF'nin ilk prevalansı 1/3.000 olarak belirlenmiştir (20). Yakın zamanda yayınlanan bir raporda Orta Anadolu'da KF görülme sıklığı 10.000 canlı doğumda 2,9 olarak bulunmuştur (20). Türkiye'deki KF demografik yapısını daha iyi anlayabilmek için "Türkiye Pediatrik Solunum Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği" tarafından Türkiye KF Kayıt Sistemi oluşturulmuştur (20). Türkiye'de 2019 yılına ait 1637 KF'li birey sisteme kayıtlı bulunmaktadır. Ülkemizde 2017 ve 2019 yıllarında KF'li bireylerin tanı anındaki ortanca yaşı 0,3 yıl (0,1-22 yıl)'dır. Olguların 431'i (% 52,9) erkektir (21).

#### 2.1.3. Patofizyolojisi

KFTR proteini, klorür ve sodyum iyonlarının epitel hücre zarları boyunca hareketini düzenler (22). Genin bir veya her iki kopyasında mutasyonlar meydana geldiğinde, iyon transportu bozulur ve vücutta kalın bir mukus birikir. Bu da, solunum sorunlarının yanı sıra, diğer birçok sistemik anormalliğe yol açar (23). Mukosilyer temizlenmenin azalması ve iyon transportunun değişmesi, solunum yollarında en yaygın olarak Pseudomonas, Haemophilus influenza ve Staphylococcus aureus

bakteriyel kolonizasyonuna yol açar (22). Bu patojenler inflamatuvar yanıtı neden olur. Kronik enfeksiyon ve tekrarlayan inflamatuvar yanıt, havayolu tahribatına yol açabilir (24).

Bugüne kadar 2.000'den fazla farklı KFTR mutasyonu rapor edildi; en yaygın olanı F508del, tüm mutasyonların % 70'ini oluşturur. KF mutasyonları, bozukluğun genin işlevselliğini nasıl değiştirdiğine bağlı olarak altı sınıfa ayrılır (22).

KFTR geninin hastalığa neden olan varyantları protein fonksiyon bozukluğuna yol açtığından, klinik tablo ve hastalığın ilerleme hızı değişkendir (25). İki ciddi gen varyantı olan KF'li bireylerin % 80'inden fazlasında, yetersiz gelişim, steatore (yağlı dışkı), protein ve yağ sindirim bozukluğunu içeren ekzokrin pankreatik yetmezlik sonuçları görülür (26). KF'li hastalar, staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa gibi patojenlerle enfekte oldukça, öksürük, balgam ve dispne ile karakterize olan ve sıklıkla hastaneye yatışı gerektiren akut pulmoner alevlenmeler yaşarlar (27). Kronik endobronşiyal enfeksiyonlar ve inflamasyon, akciğer fonksiyonunda azalmaya yol açar; bronşektazi gelişir ve çoğunda spirometride obstrüktif patern ortaya çıkar (28). İlerlemiş KF hastalarında pulmoner hipertansiyon gelişebilir ve bu da sağkalımın azalması ile ilişkilidir. Erişkinlerde KFİD (% 29,2), sirozlu karaciğer hastalığı (% 4,1) ve osteoporozu (% 7,5) içeren komorbidite riskinin arttığı rapor edilmiştir (25).

ABD'de 2021'de yenidoğan taraması ile teşhis edilen 563 bebeğin % 88,3'ünün tanı anında asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Altı aydan büyük yaşta teşhis edilen 216 birey arasında en sık görülen semptomlar, akut veya kalıcı solunum anormallikleri (% 50,2), nazal polipler veya sinüs hastalığı (% 15,5), konjenital iki taraflı vas deferens yokluğu (% 9), anormal dışkı (% 7,7), gelişim yetersizliği (% 6,9) ve çomak parmak (% 2,6)'tır (7).

#### **2.1.4. Değerlendirme ve Tanı**

KF için tanı kriterleri, bir veya daha fazla organa özgü belirtiler ve yüksek ter klorür seviyeleri veya KFTR geninde hastalığa neden olan iki varyantın genetik olarak doğrulanmasından oluşur (25). Yeni doğan tarama yöntemlerinin çoğu, immünoreaktif trypsinojenin ölçülmesini ve KFTR varyantları için DNA testini içerir (29). Ter klorür testi, yüksek duyarlılık (% 99) ve özgüllük (% 93) ile KF için ana tanı testidir (30).

Toplanan ter klorür konsantrasyonunun yüksek olması ( $\geq 60$  mEq/L) tanı ile uyumludur (25). Çalışmalara göre bazı hastalara daha sonra % 6-48 arasında değişen kesin KF tanısı konulabileceğinden, orta dereceli ter klorür seviyeleri (30-59 mEq/L) daha fazla biyokimyasal, genetik test veya nazal potansiyel farkı ölçümü ve özel merkezlerde uzun süreli takip gerektirir (30).

### 2.1.5. Klinik Durum

#### *Kistik Fibroziste Solunum Sistemi*

Kronik havayolu enfeksiyonu, mukus birikimi ve pulmoner ve sistemik inflamasyon gibi birçok faktörün etkileşimi nedeni ile akciğer fonksiyonunda ilerleyici kayıpla karakterize olan KF'nin tedavisinde sağlanan gelişmeler (multivitaminler ve pankreatik enzimler, havayolu temizleme teknikleri, antibiyotikler ve KFTR modülatörleri), daha iyi sağlık sonuçları ve sağkalım süresinde artış sağlamaktadır. Buna rağmen, birçok KF'li birey pulmoner hastalık komplikasyonları (pnömotoraks, hemoptizi, pulmoner hipertansiyon) ve ilerleyici obstrüktif akciğer hastalığını yaşamaya devam etmektedir (31).

Solunum yetmezliği, KF'li bireylerde birincil ölüm nedeni olmaya devam etmektedir ve akciğer hastalığı, morbiditenin önemli bir nedenidir. Normal/hafif akciğer hastalığı kategorisinde akciğer fonksiyonuna sahip 18 yaşına ulaşan KF'li çocukların oranı 1989'da % 33,8'den 2019'da % 78,3'e ulaşmıştır. Şiddetli akciğer hastalığı kategorisindeki (birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü [FEV<sub>1</sub>] <% 40) 18 yaşındaki çocukların oranı 1988'de % 24,0'den 2019'da % 2,6'ya düşmüştür. Çocukların çoğu erişkinliğe yalnızca hafif akciğer hastalığı veya normal akciğer fonksiyonu ile ulaşmaktadır (32).

Spontan pnömotoraksın ortalama yıllık insidansı yılda 167 hastada % 0,64 veya 1'dir ve tüm KF'li hastalar için yaşam boyu insidansı % 3,4'tür (33). Pnömotoraksı olan KF hastalarında iki yıllık mortalite yüksek olduğundan (% 48,6), pnömotoraksın prognostik önemi büyüktür (34). KF'li hasta klinik olarak stabil ise, küçük pnömotoraksın (<3 cm) ayaktan gözlemlenmesi; daha büyük pnömotoraksın (>3 cm) ise, hastanede izlenmesi gerektiği bildirilmiştir (35).

Hemoptizi gelişimi için risk faktörleri kötü akciğer fonksiyonu, ileri yaş ve balgamda Pseudomonas durumunu içermektedir. Masif hemoptizi hayatı tehdit eden

bir durumdur ve KF'li hastalarda masif hemoptizinin yıllık ortalama görülme sıklığı % 0,87'dir (yılda 115 hastadan 1'i) (31).

Kronik hipoksemi, KF'li hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olur (31). KF'li popülasyonunda pulmoner hipertansiyon prevalansı, akciğer nakli değerlendirmesi yapılan hastalarda yapılan bir çalışmada % 57 olarak belirlenmiştir. Pulmoner hipertansiyon durumu, akciğer nakli olmadan artan mortalite riski ile ilişkili olduğundan, erken teşhis klinik açıdan önemlidir (36). Kronik hipoksik solunum yetmezliği ileri akciğer hastalığı ile ilişkilidir. Beklenen değerin yüzdesi olarak ifade edilen FEV<sub>1</sub> (%FEV<sub>1</sub>) değeri <% 40 olan hastaların dinlenme ve efor hipoksisi açısından taranması önerilmektedir. Egzersiz testi sırasında % 88'in altında desatürasyon olan bireyleri için ek oksijen desteği ve oksijen titrasyonu ile takibi önerilmektedir. KF'li bireylerde pulmoner hipertansiyona yönelik tedavi yöntemleri, kronik hipoksisi olanlarda ek oksijen uygulaması hariç sınırlıdır (31).

## 2.2. Kistik Fibroziste Solunum Fonksiyonları

Solunum fonksiyon testleri KF'li hastalarda rutin olarak yapılmaktadır. Bebekler ve okul öncesi KF'li çocuklarda giderek daha fazla uygulanmaktadır (60). KF, artan mukus yoğunluğu ve tekrarlı akciğer enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen bronş obstrüksiyonu ile pulmoner fonksiyonlarda bozulmaya neden olan ilerleyici bir hastalıktır (61). Bu nedenle KF'de büyük havayolları ve orta-küçük hava yollarının tamamı etkilenir (37).

KF'de mortalite, kronik enfeksiyon ve inflamasyon döngüsünden kaynaklanan akciğer fonksiyonu bozukluğu ile ilişkilidir (64). Kistik Fibrozis Epidemiyolojik Çalışması'nda 6-8 yıl için beklenen %FEV<sub>1</sub>'in <% 60 olması, 18 yıl öncesi mortalitenin en güçlü bağımsız belirleyicisidir. Belirtilen çalışmada 18 yıl altında yaklaşık % 6'lık bir ölüm oranı olduğu belirlenmiştir (65). KF'de akciğer fonksiyonundaki azalma, 12-21 yaşları arasında ortaya çıkar ve ilerleyici olarak azalır (66). Bu nedenle, KF'de akciğer sağlığını korumada akciğer fonksiyonunun izlenmesi esastır (64).

KF'li bireylerde akciğer fonksiyonunun ana ölçüsü, beklenen %FEV<sub>1</sub> değeridir (67). Beklenen %FEV<sub>1</sub> değeri ile belirlenen akciğer fonksiyonundaki bozulma, KF'li bireylerde kullanılan tedavi rejimlerinin değiştirilmesi veya yoğunlaştırılması ile ilgili

klirik karar vermeyi etkileyen ana belirteçlerden biridir. KF'li çocuklarda bir yıl boyunca akciğer fonksiyonunda görülen değişiklik, FEV<sub>1</sub> azalma oranı yüksekliği ve daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Klinik uygulamada, kısa dönemdeki FEV<sub>1</sub> değişimi düzeyinin değerlendirilmesi, KF progresyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir (68).

KF'li bireylerde akciğer fonksiyonunda azalma oranını inceleyen çalışmaların sistematik bir derlemesinde, cinsiyet, yenidoğan taraması, genotip, mekonyum ileusu varlığı ve pankreasın durumu, akciğer fonksiyonların azalmasını etkileyebilecek en yaygın değiştirilemeyen risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Enfeksiyon, beslenme durumu, pulmoner alevlenme ve solunum hastalıklarının zamanla değiştii belirtilmiştir (69). Sistematik bir derleme, Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonu ve pankreas yetmezliğinin çoğunlukla daha düşük başlangıç seviyesi ve beklenen %FEV<sub>1</sub>'de daha hızlı azalmalarla ilişkili olduğunu göstermiştir (60).

KF'li çocuk ve erişkinlerde, normal FEV<sub>1</sub> değeri, normal spirometrinin göstergesi olarak kabul edilmemektedir (70). Yaş aralığı 6-20 yıl olan KF'li çocuklarda yapılan retrospektif çalışmada, FEF<sub>75</sub> değerindeki anormallikler FEV<sub>1</sub> ve zorlu vital kapasite (FVC) değerlerine göre daha erken yaşlarda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, FEF<sub>75</sub> değeri diğer parametrelere göre daha fazla azaldığından, erken KF akciğer hastalığında daha duyarlı bir belirteç olarak kullanımını desteklemektedir (71). Düşük akciğer hacimlerinde yapılan ölçümler, FEV<sub>1</sub>'den daha duyarlı bulunmuştur. Normal FEV<sub>1</sub> varlığında, diğer spirometrik parametreler ile özellikle birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümünün zorlu vital kapasiteye oranı [FEV<sub>1</sub>/FVC] ve FEF<sub>75</sub> değerlerinin havayolu obstrüksiyonu tespit edilebileceği belirtilmiştir. Bu parametrelerin dikkate alınması ile havayolu obstrüksiyonunun daha erken tespit edileceği ve uygun tedavi ile daha iyi klinik sonuçlara yol açacağı düşünülmektedir (70).

### **2.3. Kistik Fibroziste Vücut Kompozisyonu**

Beslenme, KF'li bireylerin sağlığında ve hayatta kalmasında kritik öneme sahiptir (38). Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, KF'de beslenme durumu değerlendirmesinin önemli bir parçası olarak kabul edilir ve kılavuzlarda tavsiye edilir (39). Vücut kompozisyonu, yağlanmanın içeriği ve dağılımı, yağsız vücut kütlesi,

kemik sağlığı ve hidrasyon durumu hakkında bilgi sağladığı için, KF’de beslenme durumunun değerlendirmesinde önemlidir (40).

KF’de ideal büyüme, VKİ ve yüzdellikler gibi antropometrik belirteçler kullanılarak tanımlanır (41). Güncel kılavuzlarda, 2-18 yıl arasındaki çocuklar için, hedef sağlıklı çocuklara göre 50. persentilde veya üzerinde bir VKİ olmasıdır (40). Klinik ortamda ölçüm kolaylığına rağmen VKİ değeri, yağ kütlesi ile yağsız vücut ağırlığı arasında ayırım yapamaması nedeni ile yeterli bir değerlendirme sağlamamaktadır (38). VKİ değerinin, büyüme geriliği yaşıyan KF’li çocuklarda olumsuz beslenme durumunu tespit edemediği gösterilmiştir (42). Tek başına VKİ ölçümleri, normal VKİ değeri ancak yüksek vücut yağ yüzdesi olarak tanımlanan normal kilolu obeziteye sahip KF’li bireyleri gözden kaçıracaktır. Bu “normal kilolu obezite” durumu, metabolik komplikasyon riskini artırabilir (39). KF’li çocuklar normal VKİ değerine rağmen, yağsız vücut kütlesi eksikliği açısından yüksek prevalansa sahiptir ve akciğer sağlığı olumsuz etkilenir. Bu durum, beslenme durumunun tek göstergesi olarak VKİ değerinin kullanılmasının, daha fazla müdahaleye ihtiyaç duyan KF’li çocukların belirlenmesinde yetersiz olduğunu göstermektedir (43).

KF’li çocuklarda yağsız vücut ağırlığının azalması, morbiditeyi artırır ve sadece VKİ değeri kullanılarak KF’li çocukların yağsız vücut ağırlığının azalması uygun şekilde belirlenemez (44). Yağsız vücut ağırlığı, KF’li çocuk ve genç erişkinlerin beslenme durumunun değerlendirmesinde kullanıldığında daha anlamlı klinik bilgiler sağlayabilir (45). KF kılavuzlarında, VKİ yeterlilik eşiklerinin, yağsız vücut ağırlığı için karşılık gelen eşiklerle nitelendirmesi gerekmektedir (40).

KF popülasyonunda beslenme durumu ve büyüme, solunum fonksiyonu ile ilişkilidir (46). Yağsız vücut kütlesi, solunumun kontrolünde rol oynayan birincil solunum kasları (internal ve eksternal interkostal kaslar, diyafragma) ve yardımcı solunum kaslarının kuvvetinin belirteci olabilir (47). KF’li çocuklarda VKİ değeri ile karşılaştırıldığında, yağsız vücut ağırlığı ile akciğer fonksiyonu arasında daha güçlü bir ilişki bulunmuştur (45, 47, 48). Bu sonuçlar, normal/daha yüksek VKİ değerlerinin akciğer fonksiyonuna sağladığı faydanın artan kas kütlesinden kaynaklandığı hipotezini desteklemektedir. KF’li çocuklarda yağsız vücut kütlesinin belirlenmesi, özellikle düşük VKİ değeri olan bireylerde vücut kompozisyonu ile solunum

fonksiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde yararlı olabilir (48). Buna karşılık, kilo artışı iyi akciğer fonksiyonu ile ilişkili değildir; yüksek yağ kütlesi ve düşük yağsız vücut ağırlığı birlikteliği KF hastalığının kötü prognozunu öngörür (49). Literatürde farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda yapılan bir çalışmada, orta düzeyde akciğer fonksiyon bozukluğu olan KF'li çocuklarda, hafif düzeyde akciğer fonksiyon bozukluğu olan çocuklara göre VKİ değeri göre belirgin olarak düşüktür (50).

Vücut ağırlığı ve boy, KF'de sağkalımın bağımsız belirleyicileridir. KF'li 2-19 yıl arası çocuklar için belirlenen hedef, büyüme eğrileri kullanılarak  $\geq$ % 50 vücut kütle indeksi (VKİ) yüzdelik değeridir. 2019'da ortalama VKİ yüzdeliği % 58,4 olup bu hedefe ulaşılmıştır. Boy yüzdeliği ortalama % 38,4 ile genel nüfusun oldukça altında kalmaktadır. Erişkinler için kılavuzlar, 22-23 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde VKİ değeri önermektedir ve 2019'da VKİ değeri 23,08 kg/m<sup>2</sup>'e ulaşmıştır. Daha iyi beslenme düzeyinin, akciğer fonksiyonlarının iyileşmesine katkıda bulunabileceği; sindirimin iyileşmesinin de gastrointestinal semptomları azaltabileceği belirtilmiştir (32).

#### **2.4. Kistik Fibroziste Solunum Kas Kuvveti**

Solunum kas zayıflığı, alveoler hipovekilasyon gelişimi, mikroatelektazi oluşumu, öksürük mekanizması bozukluğuna yol açarak ve kronik solunum yetmezliği riskini artırabilir (86). Solunum kas fonksiyon bozukluğu, egzersiz toleransını azaltarak yaşam kalitesinin bozulmasına neden olabilir (87). KF'li bireylerde solunum yetmezliği akciğer parankimine veya solunum pompası yetmezliğine bağlıdır. KF'de bu iki bileşenin dinamik bir ilişkisi vardır. Progresif akciğer parankim hasarı, solunum pompası fonksiyonunu etkileyen hipoksi ve hiperkapni ile sonuçlanır. Eş zamanlı gelişen solunum pompası fonksiyon bozukluğu da gaz değişimini etkiler (88).

KF'li bireylerde solunum kas kuvvetine ilişkin bir derlemede, solunum kas kuvveti davranışıyla ilgili olarak farklı bulgular gösterilmiştir. Çalışmaların % 28,57'sinde azalmış veya normale yakın solunum kas kuvveti değerleri gösterirken, çoğu çalışma (% 71,24'ü) incelenen KF'li bireylerin normal veya normalin üzerinde solunum kas kuvveti değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, çoğunlukla havayolu obstrüksiyonu ve kronik öksürüğün sonucu olarak artan solunum çabasına, özellikle kronik obstrüktif hastalık ve inatçı öksürüğün bir

sonucuna bağlanmıştır (89). Şiddetli akciğer hastalığı olmayan KF'li çocukların sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında solunum kas fonksiyonlarında bozulma olduğu görülmüştür (90). KF'li çocuklarda maksimum inspiratuar ağız içi basıncının (MİP) sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu; MİP'in azalmasının hiperenflasyonun bir sonucu olabileceği bildirilmiştir (91).

KF'li bireylerde solunum kas kuvveti, havayolu obstrüksiyonu, kronik enfeksiyonlar, yetersiz beslenme, hiperinflasyon, yaş ve kas-iskelet sistemi anormalliklerinden etkilenebilir (88). *Pseudomonas aeruginosa* ile kronik kolonizasyonu olmayan ve FEV1 değeri normal sınırlar içinde olan hafif KF'li çocuk ve ergenlerde, sağlıklı bireylere göre inspiratuar kas kuvvetinde artma ve inspiratuar kas enduransında azalma olduğu görülmüştür. Bu durum, solunum kas fonksiyonlarındaki değişikliklerin akciğer tutulumu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Solunum kas kuvvetinin solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkili olduğu; solunum kas enduransının ise, havayolu direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (92).

Hastalığın ilerlemesi sonucu gelişen ve rezidüel hacim artışı ile ilişkili olan azalmış pulmoner fonksiyon, inspiratuar kas zayıflığına katkıda bulunmaktadır. Diyafragma pozisyonunun değişmesi, apozisyonunun azalması ve oluşan mekanik dezavantaj inspiratuar kas kuvvetinin azalması ile sonuçlanabilir. *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu olmayan ve akciğer fonksiyonu normal olan KF'li çocuk ve ergenlerde, sağlıklı bireylere göre inspiratuar kas kuvvetinde artma ve enduransında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durum solunum kası fonksiyonundaki değişikliklerin pulmoner tutulumla belirgin şekilde ilişkili olduğunu belirtmektedir. KF'li çocuk ve ergenlerde, MİP değeri ile VKİ z-skoru arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir; bu da beslenmenin solunum kas kuvveti üzerindeki etkisini göstermektedir (92). Bir çalışmada kronik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu olan KF'li çocuklar ve erişkinlerde, hiç enfekte olmamış veya aralıklı enfekte olmuş KF'li bireylere göre inspiratuar kas kuvvetinde azalma görülmüştür. Belirtilen çalışmada, KF'li çocuk ve erişkinlerde normal akciğer fonksiyon parametreleri ile birlikte bulunan kronik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu solunum kas fonksiyonunu etkilediği ifade edilmiştir. Bu durum, KF'li çocuk ve erişkinlerde, kronik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonunun, solunum kas bozukluğunu bağımsız olarak

etkilediğini ifade etmektedir. Belirtilen çalışma bulgularında, KF'de solunum yetmezliğinin patofizyolojisinde solunum kası bozukluğunun çok faktörlü olduğu da vurgulanmıştır (93).

Klinik olarak stabil KF'li çocuk ve erişkinlerde ekspiratuar kas kuvveti, KPET sırasında egzersiz performansındaki azalma ile ilişkilidir ve egzersiz intoleransını öngörebilmektedir. Hastaya özel pulmoner rehabilitasyon protokolleri ile ekspiratuar kas kuvvetinde gelişme, egzersiz toleransında iyileşme sağlanabilir (94).

## 2.5. Kistik Fibroziste Periferik Kas Kuvveti

Akciğer fonksiyon bozukluğu KF'nin en yaygın klinik belirtisidir; ancak KF'li bireylerde yaşam beklentisinin azalmasına katkıda bulunan sistemik sonuçlar vardır (51). Periferik kas fonksiyon bozukluğu, KF'in önemli bir sistemik sonucudur (52). Hafif-ağır KF'li çocuklarda periferik kas kuvveti, sağlıklı yaşlılarına göre olumsuz etkilenmektedir (53). Hafif ve orta şiddetli (beklenen %FEV<sub>1</sub> <% 80 ve azalmış beslenme durumuna göre) KF olan çocuklarda, periferik kas kuvvetinin sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Korelasyon analizlerinde, toplam kas kuvveti tüm gruplarda W<sub>zirve</sub> ve VO<sub>2zirve</sub> ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (54). KF'li çocuklarda periferik kas kuvvetinin, aerobik uygunluk ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (55). Literatürde farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda yapılan bir çalışmada, orta düzeyde akciğer fonksiyon bozukluğu (FEV<sub>1</sub> <% 80) olan çocuklarda, hafif düzeyde akciğer fonksiyon bozukluğu (FEV<sub>1</sub> ≥% 80) olan KF'li çocuklara göre, omuz abduktör kas kuvveti anlamlı derecede düşük bulunmuş; diz ekstansör kas kuvveti gruplar arasında benzer bulunmuştur (50). KF'li bireylerde çalışmaların çoğu (FEV<sub>1</sub> <% 90) quadriseps kasının maksimal izometrik istemli kuvvetini ölçerek alt ekstremitte kas kuvvetini araştıran çalışmalardır ve çalışmalar quadriseps kas kuvvetinde azalma olduğunu göstermiştir. Çalışmaların çoğu, düşük örneklem büyüklüğü ve daha az şiddetli hasta popülasyonu olan merkezlerde yürütüldüğünden, KF'de alt ekstremitte kas zayıflığının gerçek prevalansı belirsizdir (52). Hastalık şiddeti düşük olan KF'li çocuklarda quadriseps kas kuvvetinin erken dönemde bozulduğu gösterilmiştir. Bu durum, KF'li çocuklar için quadriseps kas kuvvet değerlendirmesinin önemini güçlendirmektedir (56). KF'li erkek çocuklarda daha düşük quadriseps kas fonksiyonunun daha az gelişmiş kas

yapısından kaynaklandığı ifade edilmiştir (57). El kavrama kuvveti, çocuklarda ve erişkinlerde fiziksel uygunluğun ve genel kas kuvvetinin bir göstergesidir (58). KF'li çocuklarda el kavrama kuvvetinin, yağsız vücut ağırlığının güvenilir bir alternatifi olduğu ve klinik ortamda kuvveti değerlendirmede pratik bir yöntem olduğu gösterilmiştir (59). El kavrama kuvvetinin düzenli ölçümlerinin, KFİD ve D vitamini eksikliğine bağlı kas fonksiyon değişikliklerini tespit etmeye yardımcı olabileceği; KF'li çocuklarda sarkopeni ve osteopeniyi belirlemede rutin ölçümlerin faydalı olacağı vurgulanmaktadır (38).

Egzersiz intoleransının KF'li bireylerde akciğer fonksiyonundan bağımsız olarak mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (51). KF'li çocuk ve erişkinlerde azalmış egzersiz toleransı ile ilişkili olarak maksimal kas kuvvetinde azalma olduğu gösterilmiştir (37, 54, 60). Akciğer fonksiyonu azalmasının, hafif ve orta dereceli akciğer hastalığı olan KF'li bireylerde egzersiz intoleransını açıklamak için yeterli olmadığı kabul edilmektedir (61). KF'de egzersiz intoleransına yol açan mekanizmalar henüz tam olarak açıklanmamıştır. Kanıtlar, iskelet kasında KFTR'nin bozulmuş ekspresyonunun, kas oksijenasyonu ve kas metabolizmasındaki anormalliklerle ilişkili olabileceğini gösterilmiştir. KF'li bireylerde intrinsik iskelet kası limitasyonları, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve iskelet kası oksidatif kapasitesinde azalma görülmektedir. Fonksiyonel olmayan KFTR'nin yanı sıra, oksidatif strese artma ve sistemik inflamasyonun, KF'de egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilecek kas fonksiyonuna bozukluğuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (51). KF'li çocuklarda, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında periferik kas dokusu oksijenasyonu ve fonksiyonel kapasitesinde bozulma olduğu görülmüştür (62). Tomlinson ve ark., altın standart kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ve manyetik rezonans prosedürlerinin kullanımı ile, kas boyutu hesaba katıldığında KF'li çocuklarda  $VO_{2max}$ 'ın azaldığını bulmuştur; bu da KF'de kas "niteliği"nin azaldığını göstermektedir. Bu gözlem KF'de iskelet kasındaki intrinsik metabolik bozuklukları yansıtmaktadır (63).

Kanıtlar, iskelet kasında KFTR'nin bozulmuş ekspresyonunun kas oksijenasyonu ve kas metabolizmasındaki anormalliklerle ilişkili olabileceğini gösterse de, KF'li bireylerde korunmuş kas metabolizmasını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (51). Hafif KF'li ve klinik durumu stabil olan çocuklarda, sağlıklı

çocuklara göre egzersiz intoleransına intrinsik metabolik kısıtlamaların ve/veya oksijenasyon ve/veya kas oksidatif metabolizmasındaki anormalliklerin katkıda bulunmadığı bildirilmiştir (64). Kas intrinsik fonksiyonu (sarkoplazma içindeki KFTR proteininin ekspresyonu ile) veya kas boyutunun (beslenme yetersizliğinden, zayıflamış pubertal büyümeden ve pulmoner alevlenmeler sırasında katabolizmadan etkilenen) iskelet kası metabolizmasına olan etkileri net değildir. Bu durum kas “niteliği” (iskelet kasında intrinsik metabolik eksiklikler) ve “niceliği” (iskelet kas boyutu) tartışmasına yol açmıştır (63). Bunun aksine, KF’li bireylerde niteliksel (intrinsik iskelet kası anormallikleri) eksikliklerden ziyade niceliksel (azalmış kas kütlesi) eksikliklerin, egzersiz kapasitesindeki azalmanın altında yatan neden olabileceği de öne sürülmüştür. KF’de kas kütlesinin azalmasına, inflamasyon, ilaç, tekrarlayan alevlenmeler, değişen beslenme durumu ve/veya yoğun aktivitelere daha az katılım gibi faktörlerin de katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (61). KF’li çocuklarda kas zayıflığı, fiziksel inaktivite ve değişen beslenme durumu ile açıklanmıştır (54). KF’li bireylerde iskelet kas endüransı, yorulabilirlik ve quadriseps kuvvetinin, kas kesit alanının azalması ile açıklanabileceği bulunmuştur (57).

## 2.6. Kistik Fibroziste Egzersiz Kapasitesi

KF ile ilişkili egzersiz intoleransı, santral (pulmoner, kardiyak) ve periferik (makro/mikrovasküler, iskelet kası) sınırlamaların bir kombinasyonunu içerir. KFTR’nin birçok dokuda ekspresyonu nedeni ile anormalliklerin oksijen taşıma yolunda birçok noktada bulunabileceği belirtilmiştir. KF’de egzersiz intoleransına katkıda bulunan faktörleri anlamak hastalığın patofizyolojisine ilişkin daha fazla fikir vereceği için önemlidir (65). Egzersiz testi, egzersizle ilişkili olumsuz olayların (örneğin hipoksemi veya aritmiler) belirlenmesi, klinik durumdaki değişikliklerin değerlendirilmesi, mortalitenin tahmin edilmesi ve bireyselleştirilmiş egzersiz programının planlanmasında önemlidir (66). Egzersiz testi, KF’li bireylerin değerlendirilmesinde klinik değere sahiptir (67). On yaş üzeri KF’li bireyler için rutin değerlendirmenin bir parçası olarak standart egzersiz testinin yapılması önerilmektedir. Egzersiz testi, kardiyorespiratuar sağlığa ilişkin bilgiler sağlar; bu bilgiler, istirahat akciğer fonksiyonunun statik ölçümleri (örneğin spirometri, çoklu soluk yıkama veya toraks görüntüleme) ile değerlendirilemez. Egzersiz testi, bireyin

fonksiyonel becerilerinin ve bunları destekleyen fizyolojik mekanizmaların değerlendirilmesine olanak tanır (66).

Sağkalımı tahmin etmede KPET parametrelerinin etkisini inceleyen bir çalışmada, KF'li bireylerde  $VO_{2zirve}$  ve  $W_{zirve}$  sağkalımın temel belirleyicileri olarak bulunmuştur. Diğer KPET ölçümleri (oksijen için hesaplanan ventilatuar eşitlik  $[VE/VO_{2zirve}]$  ve karbondioksit için hesaplanan ventilatuar eşitlik  $[VE/VCO_{2zirve}]$ ) de prognostik öneme sahiptir. Yüksek  $VO_{2zirve}$  ( $\geq\% 82$  beklenen) değerine sahip KF'li çocuklar ve erişkinlerde, orta ve düşük  $VO_{2zirve}$  gruplarındaki KF'li bireylere göre on yıllık mortalite riskinin % 72 daha düşük ve akciğer nakli olma riskinin % 49 daha az olduğu belirtilmiştir (68).

Literatürde, egzersiz kapasitesini KF'li çocuklarda değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır (69-75). KF'li çocuklarda (11-14 yıl, 57 kadın, 70 erkek)  $VE/VO_2$ ,  $\%FEV_1$  ve VKİ değerlerinin mortalitenin güçlü öngörücüleri olduğu bulunmuştur. Bu tahmin denklemi, klinik uygulamada mortalite riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi ve daha erken ek tedavi sağlanması açısından faydalı olabilmektedir (69). Pianosi ve ark., KF'li çocuklarda (8-17 yıl, n=28) 5 yıl boyunca yıllık KPET değerlerini incelenmiştir.  $VO_{2zirve} >45$  mL/kg/dk olan KF'li çocuklarda 7 yıl sonra % 100 sağ kalım oranı bildirilmiştir. Beş yıllık sürede, KF'li çocukların % 70'inde  $VO_{2zirve}$  değerinde azalma olduğu;  $VO_{2zirve}$ 'de ortalama yıllık azalmanın 2,1 mL/kg/dk olduğu bulunmuştur. Başlangıç  $VO_{2zirve}$  değerinin azalma oranını etkilemediği gösterilmiştir.  $VO_{2zirve} <32$  mL/kg/dk olan KF'li çocuklarda mortalitede artış olduğu;  $VO_{2zirve} >45$  mL/kg/dk olanlarda ise, mortalite olmadığı belirtilmiştir. Başlangıç  $VO_{2zirve}$  değerinin mortaliteyi öngörmediği; zaman içinde azalma oranı ve son  $VO_{2zirve}$  değerlerinin mortalitenin önemli öngörücüleri olduğu belirtilmektedir (70). KF'li çocuklarda ( $>9$  yıl, n=78) on yıllık bir çalışmada,  $VO_{2zirve}$  ve  $VE/VO_2$  değerleri pulmoner alevlenmenin öngörücüleri olarak belirlenmiştir. Bu nedenle, KPET'in hastalık şiddeti izlemi ve pulmoner alevlenmeler hakkında bilgi sağlayabilir. Düşük aerobik kapasiteye sahip KF'li çocuklarda pulmoner alevlenme riski 4,5 kat daha fazladır (71). Normal ventilasyon rezervine sahip KF'li çocuk ve ergenlerde (8-18 yıl, n=60) egzersiz kapasitesi azalmaktadır; glukoz intoleransı ve Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonu düşük aerobik kapasite ile ilişkilidir (72). KF'li çocukların % 8,2'sinin normal spirometri değerlerine rağmen, anormal KPET sonucu olduğu;

önceki pulmoner alevlenmelerin daha kötü KPET sonuçları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (73).

KF'li çocuk ve gençlerde ( $\geq 7$  yıl) yıllık değerlendirmede KPET uygulamasının mümkün olduğu gösterilmiştir. KPET, yedi yaşından itibaren KF'li çocukların (7-14 yıl, n=38) yıllık incelemesinde aerobik kapasitenin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Hafif akciğer hastalığı olan KF'li çocuklarda, ortalama  $VO_{2zirve}$  değeri normal bulunmuştur; fakat KF'li çocukların çoğunda (% 71), 12-18 ay sonra tekrarlanan testlerde  $VO_{2zirve}$  değerinde azalma eğilimi olduğu gösterilmiştir (75). Hafif akciğer hastalığı olan KF'li çocuklarda (n=52, 24 K)  $VO_{2zirve}$  ve  $FEV_1$  değeri arasında önemli bir korelasyon gösterilmiştir. Bu durum, pulmoner fonksiyonların KF'li çocuklarda aerobik uygunluğu korumada oynadığı rolü göstermektedir (73). Hafif-orta akciğer hastalığı olan KF'li gençlerde (n=28, 18 kadın) egzersiz kapasitesi testinin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerindeki değişiklikleri yansıttığı ve akciğer hastalığının belirteci olduğu gösterilmiştir.  $VO_{2zirve}$ ,  $VE/VO_{2zirve}$  ve  $VE/VCO_{2zirve}$  değerleri bilgisayarlı tomografinin yapısal hasarlarının belirleyicileridir. Aerobik egzersiz testine verilen yanıtların, KF'li gençlerde akciğerlerdeki yapısal değişiklikleri belirlemede spirometriden daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (74).

KF'li çocuklarda egzersiz kapasitesini değerlendiren ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur (12, 63, 76-80). Poore ve ark., 7-18 yıl aralığındaki 15 KF'li çocukta, 15 sağlıklı çocuğa göre solunum fonksiyonları, beklenen  $VO_{2zirve}\%$  ve  $W_{zirve}$  daha düşük olduğunu göstermiştir. KF'li çocukların genç olmasından dolayı, KF kaynaklı egzersiz kapasitesinde önemli bir azalma yaşamamış olmaları muhtemeldir; ancak, mevcut veriler KF'li genç bireylerde egzersiz intoleransı olduğunu göstermektedir (12).

KF'li çocuklarda spirometrik fonksiyon bozukluğunun az gözlenmesine rağmen, egzersiz sırasında oksijen desatürasyonu yaşanmadığı belirtilmiştir. Maksimal egzersiz testini durdurma nedeni olarak birincil nedenin bacak yorgunluğu olduğu gösterilmiştir (12). Akciğer fonksiyonu korunmuş yedi KF'li çocukta, yedi sağlıklı kontrole göre  $VO_{2zirve}$  değerinin düşük olduğu belirlenmiş ve bunun da KF'de iskelet kasındaki intrinsik metabolik eksiklikler ve iskelet kası büyüklüğü azalmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (63). Fielding ve ark., 16 KF'li çocukta, 15 sağlıklı çocuğa göre, tahmini  $VO_{2zirve}\%$  değerinde azalma olduğunu; kas kütlesi ve

kas metabolizmasının KF'de egzersiz intoleransına katkıda bulunduğunu belirtmiştir. Oksijen dağıtımını ve kas metabolizması, egzersiz kapasitesinde azalmaya katkıda bulunabilir (80).

KF'de bozulmuş kan akımı regülasyonu ve egzersize oksidatif stres ile egzersiz kapasitesi arasında bağlantı gösterilmiştir. Tucker ve ark., 8-20 yıl aralığındaki hafif akciğer hastalığı olan 14 KF'li ve 14 sağlıklı çocukta, submaksimal egzersiz sırasında bozulmuş kan akımı regülasyonu ve egzersize oksidatif stres yanıtı olduğu bildirilmiştir (77). Vandekerckhove ve ark., 7-17 yıl aralığındaki, hafif akciğer hastalığı ( $FEV_1$  % 91,7) olan 47 KF'li çocukta, 60 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında egzersiz performansında ( $VO_{2zirve}$  % 93,9) hafif bozulma; KF'li çocuklarda KPET sırasında daha düşük bir anaerobik eşik bildirilmiştir. Solunum fonksiyonları korunsa bile, rutin kontrollerde egzersiz performansını düzenli olarak değerlendirilmesinin önemli olduğu belirtilmiştir (78).

Hafif ve orta dereceli KF olan 19 bireyde, KPET sonrası hava akımı limitasyonu görülme sıklığının (%32) yüksek olduğu belirtilmiştir (79). Abdelbasset ve ark., 8-12 yıl aralığındaki orta dereceli akciğer hastalığı olan dokuz KF'li ve dokuz sağlıklı çocuğun, kas yorgunluğu, kas kesit alanı ve maksimal istemli kontraksiyon açısından maksimal egzersiz testine benzer yanıtlar verdiği bildirilmiştir. KF'li çocukların daha düşük egzersiz kapasitesi, daha yüksek solunum rezervi indeksi ve oksijen desatürasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (76). Spirometrik fonksiyondan bağımsız olarak oksijen alım kinetiğinin KF'li çocuklarda egzersiz intoleransına yol açabilmektedir (80).

Farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda egzersiz kapasitesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır (50, 54, 81). Kampouras ve ark., 47 hafif, 21 orta ve dokuz şiddetli dereceli akciğer hastalığı olan KF'li çocuklar arasında  $VO_{2zirve}$  % değerinde anlamlı şekilde farklılık olduğunu göstermiştir. KF'li çocuklar, artan ölü boşluk ventilasyonu ile daha yüksek solunum hızı göstererek akciğer fonksiyonları kötüleşse bile egzersiz sırasında ventilasyon verimliliğini koruyabilmiştir (81). Hafif akciğer fonksiyon bozukluğu ( $FEV_1 \geq \% 80$ ) olan 20 KF'li çocuğun  $VO_{2zirve}$  % değerleri orta dereceli akciğer fonksiyon bozukluğu ( $FEV_1 < \% 80$ ) olan 19 KF'li çocuğa göre daha yüksek bulunmuştur. Orta dereceli solunum fonksiyon bozukluğu olan grup, ventilasyon rezervinin daha büyük bir kısmını kullanmıştır ve zirve aerobik egzersiz

sırasında daha düşük oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) değerleri göstermiştir (50). De Meer ve ark., 10-18 yıl aralığındaki KF'li 13 hafif ve 15 orta dereceli (beklenen %FEV<sub>1</sub> < % 80 ve azalmış beslenme durumuna göre) semptomları olan ve 13 sağlıklı çocukta egzersiz kapasitesini değerlendirmiştir. VO<sub>2</sub>zirve değeri orta dereceli semptomları olan KF'li çocuklarda 1,69±0,46 L/dk; hafif KF'li grupta 2,42±0,43 L/dk ve sağlıklı çocuklarda 2,63±0,51 L/dk bulunmuştur. KF'li hafif dereceli semptomları olan ve sağlıklı çocuklarda benzer; orta dereceli semptomları olan KF'li çocuklarda, sağlıklı kontrollere göre daha düşük VO<sub>2</sub>zirve değeri olduğu gösterilmiştir. Orta dereceli semptomları olan KF'li ve sağlıklı çocuklarda vücut ağırlığı, VO<sub>2</sub>zirve ve W<sub>zirve</sub> değeri ile ilişkilidir. Bu ilişki, hafif semptomları olan KF'li çocuklarda görülmemiştir. Tüm gruplarda yağsız vücut ağırlığının, VO<sub>2</sub>zirve ve W<sub>zirve</sub> değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha şiddetli klinik semptomları olan KF'li çocuklarda, azalmış yağsız vücut ağırlığı, kas kuvveti ve VO<sub>2</sub>zirve değerindeki ek kayıpla ilişkili bulunmuştur (54).

## 2.7. Kardiyovasküler Risk

Son on yılda hastalığı değiştiren tedaviler ile ilk kez, KF'li çocukların beşinci veya altıncı on yıllarına kadar yaşamaları beklenmektedir. KF'de kardiyovasküler hastalık da dahil yaşam süresinin artması ile ilişkili riskler görülmektedir. KF'li bireylerin pulmoner hipertansiyon, sağ kalp fonksiyon bozukluğu ve kardiyomyopatiler dahil olmak üzere kardiyak sekellere sahip olduğu bilinmektedir. Ulusal KF kayıtlarında kardiyovasküler sonuçlar nadiren rapor edildiğinden, sistemik damar yapısı üzerindeki etkisi hakkında daha az şey bilinmektedir (82). Kalp ve damar sisteminde KFTR fonksiyon bozukluğu, sistemik inflamasyon, hipoksemi, havayolu yeniden şekillenmesi ve bronşektazi, ateroskleroz, KFİD ve bozulmuş glukoz toleransı, uyku bozukluğu ve akciğer nakli KF'de kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunan potansiyel faktörlerdir (3).

KFTR, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, hematopoietik kök/progenitör hücreler, lökositler ve trombositler dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde eksprese edilir ve aktiftir (4). Mikroskobik düzeyde, pulmoner vasküler sistemin, vasküler endotelde de eksprese edilen KFTR'ye sahip olduğu bulunmuştur. KFTR fonksiyon bozukluğu, öncelikle solunum, endokrin, gastrointestinal ve üreme sistemlerini etkilerken, KFTR mikrovasküler değişikliklerden kardiyak fonksiyondaki değişikliklere kadar uzanan

sonuçlarla kardiyovasküler sisteme de lokalizedir. KFTR, klorür ve bikarbonatın taşınmasını etkilediğinden, KF'li bireylerin kalp fonksiyonunu etkileyebilecek anormal iletkenlik ve sinyalizasyona sahip olabileceği düşünülmektedir. Bir bütün olarak kardiyovasküler sistemden ayırmak zor olsa da, aortun sertliği gibi altta yatan özelliklerin, kalpteki artan yüke ve sol kalp fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği belirtilmiştir. Bu işlev bozukluğunu daha ayrıntılı olarak tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu da bildirilmiştir. Aort ve kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki çok faktörlüdür ve santral kardiyovasküler sistemin KFTR fonksiyon bozukluğundan doğrudan ve dolaylı olarak etkilenebileceğini ortaya koymaktadır (3). Noe ve ark., KFTR fonksiyonunun akciğer endotelinin strese bağlı apoptozunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir (83). Verhaeghe ve ark., KF'li bireylerde epitel hücrelerinin, anjiyojenik faktörlerin ekspresyonu ile anjiyogenezi desteklediğini bildirmiştir. KF epitel hücreleri tarafından farklı pro-anjiyogenik moleküllerin aşırı ekspresyonu, anjiyogenezi artırarak ve mikrovasküler yeniden yapılanmayı uyararak mikrovasküler yapıdaki değişikliklere katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (84). Proanjiyogenik faktör vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF-A), kollateralizasyon sırasında endotel hücrelerinin yeniden şekillenmesinde önemli olduğu bildirilmiştir (4).

KF, kronik sistemik ve organa özgü inflamasyonla karakterizedir. Proinflamatuvar durumlar ve enfeksiyonlara verilen aşırı yanıtlar vasküler sistem üzerinde kümülatif olumsuz etkilere neden olabilir. Bu vasküler değişiklikler arasında endotel hasarı, düşük yoğunluklu lipoprotein birikimi, düz kas hücre proliferasyonu ve aterosklerotik plakların gelişimi yer almaktadır. Çocukluk ve ergenlik, aterosklerozun başlangıç ve birincil korumaya uygun olduğu kritik dönemlerdir. KF'li bireylerde kronik inflamasyonda artma ve hastalığa özgü risk faktörleri ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir (82). Hayvan modellerinde, bozulmuş KFTR fonksiyonunun onarılması, aterosklerozda azalma, kardiyak iskemi sonrası iskemi-reperfüzyon hasarında iyileşme ve mevcut plağı daha stabil özelliklere dönüştürme sağlayabilmektedir (85).

Çeşitli vaka raporları KF'li bireylerde koroner arter hastalığının varlığını tanımlamış; olası ateroskleroz belirtileri ve miyokard iskemisini göstermiştir. KF'li bireyler koroner arter hastalığı ve ateroskleroz için birçok risk faktörüne sahiptir.

İnflamasyonun ateroskleroz gelişimine etki ettiği düşünülmektedir; KF'li bireylerde organa özgü ve sistemik inflamasyon bulunmaktadır. KF'li bireylerde, genel popülasyonda aterosklerotik plak gelişimi ve kalp yetmezliği ile ilişkilendirilen interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü alfa düzeyleri yüksek bulunmuştur (3).

KF'li bireylerde aritmiler (örneğin supraventriküler taşikardi ve ventriküler aritmiler) gösterilmiştir, ancak kesin etioloji bilinmemektedir (86). Florea ve ark., şiddetli hastalığı olan erişkin KF'li bireylerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, taşikardi ve artmış kardiyak debi varlığında sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermiştir (87). De Wolf ve ark., egzersize bağlı oksijen desatürasyonu olan KF'li bireylerin, bölgesel miyokard perfüzyon bozukluğu riski altında olduğunu belirlemiştir. Bu durumun pulmoner hipertansiyon ve sağ ventriküler hipertrofiye sekonder hemodinamik değişikliklere bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (88). Florencio ve ark., KF'li çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre altı dakika yürüme testi öncesi ve sonrasında sempatik kalp modülasyonunun arttığını ve kalp hızı toparlanmasının yavaş olduğunu belirtmiştir (89).

Liberman ve ark., KF'li genç erişkinlerin benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylere göre kan basıncı değerlerinin daha düşük olduğunu belirtmiştir (90). Super ve ark., yaşlı kadın KF taşıyıcılarının sistolik diastolik kan basıncı değerlerinin, taşıyıcı olmayan kadınlara göre daha düşük olduğunu ve yaşla birlikte kan basıncındaki artışın önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (91). İlerlemiş akciğer hastalığı olan KF'li bireylerde pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir ve bu durum sağkalım dahil olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (3). Schwarzenberg ve ark., KF'li bireylerde retinopati ve nefropati prevalansının diyabetin diğer formlarına göre daha az görüldüğünü; KFİD'de, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıktığını göstermiştir (92). KF'li bireylerde diyabetle ilişkili retinopati ve kronik böbrek hastalığını içeren mikrovasküler değişiklikler daha fazla görülmektedir (93). Bu özellikler genellikle çocukluk çağında görülür ve daha sonraki dönemlerde kardiyovasküler risk yükünü temsil etmektedir (82).

## 2.8. Endotelyal Fonksiyon

Kardiyovasküler hastalığın bilinen en erken belirtilerinden biri vasküler endotelyal fonksiyon bozukluğudur (94). Endotelyal aktivasyon, endotelyal fonksiyon bozukluğunda belirgin bir değişikliktir. Kemokinler, adezyon molekülleri ve hücre-hücre etkileşimlerinde yer alan diğer proteinlerin düzenlenmesinde artmayı ifade etmektedir; damarlarda protrombotik ve proinflamatuvar duruma yol açmaktadır. Endotel-bağımlı vazodilatasyonda bozulma, diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz, yaşlanma ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler bozukluklardan sorumlu olan endotelyal fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak tanımlanmaktadır (95). Endotelyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stresin endotel hücre geçirgenliğini, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonunu, monosit yapışmasını, trombosit aktivasyonunu, vasküler inflamasyonu ve vasküler düz kas hücrelerinin medyadan arteryel intimaya kadar çoğalmasını ve infiltrasyonunu artırdığı aterosklerozun erken aşamalarını işaret etmektedir (96).

Vasküler sistemde endotelyal hücrelerin fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler bozuklukların patogeneğinde rol oynamaktadır (97).

Pulmoner endotelyumun değerlendirilmesi zordur, ancak havayolu inflamasyonunun pulmoner dolaşımında endotelyal fonksiyon bozukluğuna neden olduğu ve bunun da sistemik endotelyal fonksiyon bozukluğuna yol açtığı belirtilmiştir (98). Tersine, kardiyovasküler hastalığın sistemik ve pulmoner endotelyal fonksiyon bozukluğuna neden olması ve dolayısıyla akciğer fonksiyonunu etkilemesi mümkündür (99). Endotelyal fonksiyonun doğrudan ölçümü, kardiyovasküler hastalığın teşhisinde ve gelişiminin tahmin edilmesinde önemli bir klinik araçtır. Bu nedenle endotel bağımlı vasküler hareket, endotelyal fonksiyonun değerlendirilmesinde klinik son nokta olarak kullanılmaktadır (100).

**Endotelyal Fonksiyonunun Dolaşımdaki Belirteçleri:** Endotelyal fonksiyonun değerlendirilmesi ile ilgili olarak, E-selektin, plazma interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), VCAM-1, interlökin-1, tümör nekroz faktörü-alfa, interferon- $\gamma$ , monosit kemoatraktan protein-1, von Willebrand faktörü, doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, mikroalbuminüri ve apoptoz testleri gibi laboratuvar belirteçleri tanımlanmıştır. Endotelyal fonksiyonun dolaşımdaki bu belirteçleri, endotelyal fonksiyon bozukluğunun göstergeleri olarak kullanılmıştır

(101). Bazılarının spesifik olmayan özellikleri nedeni ile potansiyel klinik kullanımını olabileceği; endotel fizyolojisinin birden fazla yönüne dair bilgi sağladığı ve endotelial fonksiyonun değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir rol oynadığı ifade edilmiştir (100).

**Endotelial Fonksiyonunun Doğrudan Ölçümü:** Endotelial fonksiyonun doğrudan ölçümü, kardiyovasküler hastalığın gelişimini teşhis ve tahmin etmede önemli bir klinik araç olmuştur. Bu nedenle, endotel-bağımlı vazomasyon, endotelial fonksiyonun değerlendirilmesi için klinik son nokta olarak yaygın olarak kullanılmıştır (100). Endotelial fonksiyona ilişkin ilk klinik çalışmalar koroner dolaşımın girişimsel olarak değerlendirilmesi ile ilgilidir (102). Bu yöntem, koroner anjiyografi kullanılarak damar çapındaki değişikliklerin ölçülmesi ile endotel bağımlı vazodilatör maddelerin (asetilkolin gibi) intrakoroner uygulamasını içerir (103). Endotelial fonksiyonun değerlendirilmesine yönelik yöntemler, akım aracılı dilatasyon (FMD), intrakoroner Doppler, koroner FMD, düşük akım aracılı konstrüksiyon, endotelial periferal arter tonometrisi (EndoPAT) ve venöz oklüzyon pletismografisidir (100). Endotelial fonksiyonun değerlendirilmesine yönelik girişimsel olmayan yöntemler geliştirilmiştir (104). Brakiyal arterin FMD değeri, düşük akım aracılı konstrüksiyon, endotelial periferal arteriyel tonometrisi ve venöz oklüzyon pletismografisi endotelial fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan mevcut yöntemlerdir (105).

**Endotelial Fonksiyonunun Girişimsel Olmayan Görüntüleme Yöntemleri:** Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi ve çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme teknolojileri vasküler endotelial fonksiyon ve erken aterosklerozun değerlendirilmesinde endotelial fonksiyon için girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleridir (100).

### 2.8.1. Kistik Fibrozis ve Endotelial Fonksiyon

Yeni tedavilerin KF'li bireylerde sağkalımı artırmaya devam etmesi nedeni ile kardiyovasküler fonksiyon KF'de giderek önem kazanmıştır (94). Endotelial fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler ve solunum durumunu birbirine bağlayan olası bir mekanizmadır (106). KF'de endotelial fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler, akciğer ve karaciğerle ilişkili komplikasyonlar ve diyabet ile ilişkilendirilmiştir (107).

Hüresel adezyon molekülleri seviyeleri, akım-aracılı dilatasyon ve post-oklüzif reaktif hiperemiyi içeren endotelial fonksiyon parametreleri, KF'li bireylerde anormal bulunmuştur. Antibiyotikler, KFTR modülatörleri ve antiinflamatuvar tedaviler bu değişiklikleri hafifletebilir, ancak bunların kardiyovasküler hastalık riski üzerindeki etkileri bilinmemektedir (82).

Havayolu obstrüksiyonunda artan kardiyovasküler hastalığın bir açıklaması endotelial fonksiyon bozukluğudur (108). KF'li çocuklarda endotelial fonksiyon bozukluğunu gösteren çalışmalar sınırlıdır (12, 18). Endotelial fonksiyon bozukluğu, normal solunum fonksiyonu olan KF'li genç bireylerde gözlenmiştir. Solunum fonksiyonu ile endotelial fonksiyon (FMD ile değerlendirilen) arasındaki anlamlı ilişkiler, daha şiddetli havayolu hastalığının daha fazla endotelial fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Poore ve ark.'nın çalışmasında KF'li çocuklarda, sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında endotelial fonksiyon bozukluğu olduğunu gösterilmiştir (12). Kreslová ve ark., vasküler tonusun preoklüzif endotele bağımlı değişiklikleri ölçen RHİ ölçümü ve spesifik biyobelirteçlerin belirlenmesi ile endotelial fonksiyon bozukluğunu girişimsel olmayan bir şekilde değerlendirmiştir. KF'li ve sağlıklı çocuklar arasında RHİ değerinde anlamlı bir fark olmadığı; KF'li genç erişkinlerde endotelial fonksiyon bozukluğu değerlerinde (RHİ, hsCRP, VCAM-1 ve E-selektin) değişiklikler olduğu bildirilmiştir. KF'li bireylerde RHİ'de azalma, yüksek hsCRP, VCAM-1 ve E-selektin plazma seviyelerinin belirlenmesi, erken endotelial fonksiyon bozukluğu riskinin arttığı hipotezini desteklemektedir (18). Literatürde, KF'de endotelial hücrelerin potansiyel rolünü içeren bir derlemede endotelial hücrelerin çok çeşitli süreçlerde yer aldığı; lökosit etkileşimi, kan damarı oluşumu, vasküler tonusun regülasyonu ve pıhtılaşmada esas rol oynadığı belirtilmiştir. Derlemede, KF'li bireylerde ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin, VEGF ve endotelin 1 (ET-1) ölçümlerine ait çalışmalar yer almaktadır. Endoteliumun inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir (4). KF'li bireylerde kronik inflamasyon vardır ve akciğer hasarı ile ilişkili inflamasyon belirteçlerinin tanımlanması, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıtı izlemede yararlı olabileceği ifade edilmiştir (109). KF'li stabil bireylerin serumunda interselüler adezyon molekülü-1'nün (ICAM-1) arttığı bulunmuştur (110). Serum sICAM-1 seviyelerinin hastalık şiddeti ile ters ilişkili olduğu ve kronik inflamasyon durumunu

yansıtılabileceği belirtilmiştir (4). KF'li bireylerin serumunda VCAM-1'in çözünür formunun değişmediği bulunmuştur (110). KF'de yüksek sVCAM-1 konsantrasyonunun kronik inflamasyon durumunu yansıtılabileceği gösterilmiştir (4). KF'li bireylerde serum E-selektin düzeyinde artış bulunmuştur (110). Artmış serum E-selektin seviyelerinin KF'de inflamatuvar süreci yansıtılabileceği ifade edilmiştir (4). Endotelyal hücreler, sağlık ve hastalık durumlarında anjiyojenezde temel bir rol oynamaktadır (111).

Anjiyojenez, akciğer inflamasyonu dahil birçok patoloji ile bağlantılı olduğu; kronik inflamatuvar durumun devam etmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (112). KF'li bireylerin aşırı anjiyojenez belirtileri gösterdiği belirtilmiştir. KF'li bireylerde plazma ve serum VEGF düzeyleri ve eritropoietinin arttığı gösterilmiştir. Endotelyal hücreler, sistemik vasküler direnci ve organ içindeki lokal kan akımı regülasyonunu belirleyen vasküler tonusu düzenlemek için çok sayıda vazoaaktif faktör salgılamaktadır (4). KF'li bireylerin balgamında ve plazmasında endotel hücreler tarafından üretilen güçlü bir vazokonstrüktör olan dolaşımdaki ET-1 değerinin arttığı gösterilmiştir. KF'de, ET-1 seviyeleri hastalık şiddeti ile ilişkilidir (113). Vasküler düz kas tonusunun, endotel hücreleri tarafından salgılanan vazoaaktif medyatörlerden (örneğin NO, ET-1) etkilenebileceği; arteryel sertliğin artmasına neden olabileceği belirtilmiştir (114).

## 2.9. Arteryel Sertlik

Her kalp atışında bir nabız dalgası üretilir; periferal direnç veya herhangi bir dallanma noktası bulana kadar arteryel yatak boyunca ilerleyerek, kalbe geri yansıyan yeni bir dalga oluşturur (115). Yansıyan dalganın hızı ve bunun gerçekleştiği kalp döngüsünün fazı (sistol veya diastol), major kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olan periferal vasküler dirence, esas olarak büyük arterlerin elastikiyetine ve santral kan basıncına bağlıdır (116). Genç bireylerde arterler daha elastiktir. Böylece yansıyan dalga yavaştır ve diastol sırasında kalbe ulaşır; diastolik basıncı artırır ve koroner perfüzyonu iyileştirir (115). Arteryel sertlikteki değişiklikler, arteryel duvar kalınlığını, kalp hızını, endotelyal fonksiyonu, inflamasyonu, oksidatif stresi, damar duvarının hücre dışı matrisindeki yenilenmeyi, sempatik tonusu ve genetik polimorfizmi etkileyen vasküler yeniden yapılanmaya bağlı olabilir (117). Arteryel

sertliğin artmasının kardiyovasküler hastalığa neden olma mekanizması, sertleşmiş arterde, arter duvarı boyunca ilerleyen nabız dalgasının iletim hızının artması ve yansıyan dalganın erken aşamalarda ileri dalga ile birleşerek sistolik artışa yol açması şeklinde açıklanabilir (118). Bu da sistolik kan basıncının yükselmesine ve diastolik kan basıncının düşmesine yol açar (119). Artan sistolik ve nabız basınçları sol ventriküler hipertrofisine neden olmakta; bu da sol ventriküler diastolik fonksiyon bozukluğuna ve subendokardiyal iskemiye yol açmaktadır (120). Sertleşmiş aorttaki diastolik kan basıncı azalması, koroner kan akımını azaltarak miyokard iskemisini daha da artırmaktadır (121). Arteryel sertleşme nedeni ile arteryel basıncın artan pulsatil doğası, lipidlerin subendotel tabakaya akışını, plağın ilerlemesini ve fibröz başlığın zayıflamasını kolaylaştırır; bu da plak rüptürüne yol açmaktadır (122). Nabız basıncında artma, karotid arter aterosklerozunu ve serebral küçük damar hasarını hızlandırmaktadır (123). Yüksek kan basıncı, hiperglisemi, dislipidemi, sigara içme, inflamasyon, endotel hücre fonksiyon bozukluğu oksidatif stres, vb. risk faktörleri, arteryel sertlik ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde diğer bir önemli patofizyoloji olabilir (124).

Elastik aort, yalnızca kalpten periferlere kan akışı için kanal görevi görür ve pulsatil enerjinin mikro dolaşım üzerindeki zararlı etkilerini hafifletmek için tamponlama yapmaktadır. Arteryel sertlikte, büyük arter hemodinamiklerinde ilerleyici değişiklik olmaktadır ve bu da nabız dalgası yayılımının yanı sıra periferel arter dalga yansımalarının genliği ve zamanlamasında da artışa yol açmaktadır. Bu değişiklikler sol ventriküler ardyükünü (*afterload*) artırır; diastolde koroner perfüzyonu azaltır ve renal parankim gibi distal organların perfüzyonunu olumsuz yönde etkiler (125). Genel olarak hemodinamideki bu tür değişiklikler, genç bireylerde arteryel sertliğin ve genel (geniş çaplı) periferel dalga yansımasının bileşik bir vasküler parametresi olan augmetasyon indeksinin (Alx) belirlenmesi ile özetlenebilir (126).

Yaşam boyunca büyük damarlarda yaşlanma olur; ancak aortik nabız dalga hızı (PWV) ve Alx değerlerinin, aortun fiziksel nitelikleri ile olan ilişkileri ve periferel dalga yansımasının göreceli katkısı nedeni ile vasküler yaşlanmayı farklı şekilde karakterize eder (127). Bu nedenle, Alx değeri 50 yaşına kadar belirgin ve kademeli olarak artarken, aortik PWV aynı yaş aralığında sistolik ve diastolik kan basıncına paralel olarak yalnızca orta derecede artmaktadır (125). Anglo-Cardiff Collaborative

Trial çalışmasında, 20-30 yıl aralığında Alx değerindeki % 9'luk artışın 10 yıllık yaşlanma etkisine karşılık geldiği bildirilmiştir (128).

Arteriyel sertlik, kan basıncına yanıt olarak oluşan elastik duvar deformasyonu miktarı ile ters ilişkilidir. Büyük proksimal arterler, orta büyüklükteki distal arterlerden çok daha elastik olduğundan, arteriyel sertliğin fizyolojisi ve arteriyel sertleşmenin patofizyolojik sonuçları çoğunlukla büyük arterlere bağlıdır. Büyük arterlerin basınç gradyanına yanıt olarak periferal dokulara ve organlara kan akışını sağlayan iletim ve aralıklı ventriküler ejeksiyondan kaynaklanan basınç salınımlarını azaltabilen bir tamponlama olmak üzere iki farklı fonksiyonu vardır. Büyük arterlerin tamponlama fonksiyonu genellikle arteriyel kompliyans yolu ile ölçülür. Arteriyel kompliyans, basınçta oluşan değişime yanıt olarak arteriyel hacimde ortaya çıkan değişiklik olarak tanımlanır. Arteriyel sertlik, genellikle kompliyans fonksiyonunun kaybı olarak görülür, ancak arteriyel kompliyans lümen çapındaki bir daralma nedeni ile de azalabilir. Arteriyel kompliyans, çıkan aortadaki pulsatil (nabız, atım) basıncı arteriollere doğru sürekli bir basınca dönüştürmek için ventriküler ejeksiyonun pulsatil (nabız, atım) özelliğini azaltma becerisini temsil etmektedir. Çıkan aorta ve torasik aorta, arteriyel ağacın en elastik ve en geniş lümenine sahip olduğundan önemli bir göreve sahiptir. Daha distaldeki arterler daha az önemli rol oynar. Ventriküler ejeksiyon sırasında kalp, ileri doğru hareket eden basınç ve akım dalga formları üretir. Aortik PWV değeri, basınç dalga formunun aort boyunca ilerleme hızını ifade eder. Aortanın sertliği arttıkça, PWV değeri de yükselir. Aortik pulsatile, sistolde arteriyel duvarın genişlemesi ile damar duvarında depolanan enerjinin bir kısmını gösterir. Daha sonra diyastolde aortun elastik geriçekilimi ile yeniden düzenlenir ve diyastolik akım sağlanır. Arteriyel sertlik bu şekilde kompliyans fonksiyonuna katkıda bulunur, bu da organ perfüzyonunun enerji harcamasını azaltmak için kardiyovasküler enerjinin önemli bir termodinamik optimizasyonudur (129).

Sağlıklı bireylerde çıkan aorta ve torasik aorta gibi proksimal arterler, elastik bir duvara (düşük sertlik), geniş bir lümen ve dolayısı ile yüksek kompliyansa sahiptir. Buna karşılık, daha distal arterler daha sert bir duvara, daha küçük lümen ve dolayısı ile azalmış kompliyansa sahiptir. Distal arterlerin iletim fonksiyonları tamponlama fonksiyonlarından daha büyüktür ve distal arterler, arterioller ile kanın organlara dağıtımını sağlar (129). Proksimal arterlerden distal arterlere doğru arteriyel

kompliyansa oluşan belirgin azalma, pulsatil hemodinamikte, proksimal ve distal dolaşım arasında bir empedans uyumsuzluğu yaratır. Basınç ve akım açısından geriye, yukarıya (kalbe doğru) yönlendirilen basınç dalgası yansımaları oluşturur (130). Basınç dalgaları arteryel ağaç boyunca çeşitli seviyelerde, çoğunlukla birinci dereceden dallanmalarda yansıtılır (131). Geriye doğru ilerleyen yansıyan pulsatil enerjinin çoğu, elastik arterlerde düşük PWV değerinde hareket eder; yansıyan pulsatil enerjinin çoğu kardiyak döngü sırasında geç ulaşır, gelen basınç dalgasının üzerine binmez ve santral sistolik kan basıncı normal kalır. Dalga yansıması durumu, basınç pulsatilitesinin hedef organların küçük arterlerine doğru iletilmesini sınırlar ve küçük arter duvarı yüksek pulsatil yükün zararlı etkisinden korunmuş olur (129).

PWV, Alx arteryel sertlik değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır:

**Nabız Dalga Hızı (PWV):** PWV, arteryel sertliğin bir ölçüsüdür ve sol ventrikülün ejeksiyonu sırasında oluşan nabız dalgasının arteryel ağaç boyunca hareket hızını değerlendirir. Nabız dalgası aort kökünden periferel damarlara doğru ilerlerken, ilk sistolik doğrudan dalga oluşur; çap değişiklikleri ve dallanmalar nedeni ile ikinci bir yansıyan dalga meydana gelir (117). Büyük arterlerin sertliğindeki artış, yaşlı popülasyonda sistolik kan basıncında artma ve diastolik kan basıncında azalma (ve dolayısıyla izole sistolik hipertansiyon veya baskın sistolik hipertansiyon) ve nabız basıncında artışın en önemli patofizyolojik belirleyicisidir (126). Yaşa bağlı arteryel sertlik artışı, kontrolsüz hipertansiyonla hızlanır (132). Son veriler, hipertansiyonun erken evrelerinde artan arteryel sertlik olabileceğini ve arteryel sertliğin hipertansiyonun gelişmesinden önce gerçekleşebileceğini göstermektedir (133).

Arteryel sertlik, kan basıncı artışı ile birlikte giderek artar ve bu nedenle değişkendir; diastolik faza göre sistolik fazda daha fazladır (134). Bunun nedeni, damar içi basınçla ilişkili olarak ilk önce daha fazla esneyebilen elastik doku, daha sonra da daha az esneyebilen kollajen doku nedeni ile oluşan gerginliktir. Damar duvarının anatomik yapısındaki değişiklikler (genellikle daha az elastin ve daha fazla kollajen ve fibrotik doku), yaş ve hastalıklarla birlikte büyük arterlerin sertleşmesinden sorumludur. Bununla birlikte arteryel sertlik, kan basıncı değişiklikleri olmadığında hızlı sertlik artışına neden olabilecek fonksiyonel faktörler tarafından da modüle edilir. Bu durum, genişleyebilirlik, kasılmış ve gevşemiş

vasküler düz kas arasında farklılığı gösterebilir (135). Büyük ve orta boy arterlerde sempatik aktivitedeki artışın akut sertleştirici etkisini açıklayabilir (136).

Artan karotis-femoral PWV ve brakial-ayak bileği PWV değerlerinin, sağlıklı ergenler, genç ve orta yaşlı bireylerde yeni başlangıçlı hipertansiyon riskinde artışı öngördüğü bulunmuştur (133). Hipertansif bireylerde karotis-femoral PWV veya brakial-ayak bileği PWV kullanılarak büyük arter sertliğinin değerlendirilmesinin klinik olarak yararlı olabileceğine dair çok sayıda kanıt mevcuttur (135). İki meta-analizde karotis-femoral PWV veya brakial-ayak bileği PWV'nin, geleneksel risk temelli skorlarla karşılaştırıldığında, kardiyovasküler riski daha doğru şekilde sınıflandırma becerisi gösterdiği belirlenmiştir. Bu, riskin düşük veya orta düzeyde olduğu genç ve orta yaşlı hastalarda özellikle önemli bir avantajdır (137). Geleneksel Framingham kardiyovasküler risk faktörlerine karotis-femoral PWV değerinin eklenmesi, kardiyovasküler mortalite için % 27'ye varan bir Net Yeniden Sınıflandırma İndeksi (*Net Reclassification Index*) ile sonuçlanırken, brakial-ayak bileği PWV değerinin eklenmesi, Net Yeniden Sınıflandırma İndeksi'ni % 24,7 oranında artırmıştır (135). Son olarak, yaşla olan ilişkisi nedeni ile PWV, güncel ilgi ve araştırma konusu olan vasküler yaşlanmanın değerlendirilmesinde ana unsur olarak kabul edilmektedir (138).

**Augmentasyon İndeksi (Alx):** Augmentasyon basıncı, yansıyan dalgaların santral aortta geri dönmesi ile oluşan ek aortik sistolik basıncıdır (139). Alx değeri, augmentasyon basıncının santral nabız basıncının yüzdesi olarak ifadesidir (140). Alx, bir dalga yansıma parametresi ve arteryel sertliğin dolaylı bir belirteçidir (117). Uygulamada, Alx, yansıyan dalgadan kaynaklı intra-arteryel basınçtaki artışın ifade edilmesinde kullanılır (140). Alx değeri, doğrudan (ilk sistolik) ve yansıyan (geç sistolik) dalganın amplitüdü arasındaki farkın nabız basıncına bölünmesi ve 100 ile çarpılması ile kan basıncı dalga formundan hesaplanır (117). 75 atım/dakika kalp atım hızına normalize edilmiş augmentasyon indeks (Alx@75) kaydedildi. Aort basıncı dalgasından augmentasyon basıncına (yansıma dalgasının tepe noktası [P2] ile faktör dalgasının tepe noktası [P1] arasındaki basınç farkı) kadar değerlendirildi ve santral nabız basıncının yüzdesi olarak ifade edildi [ $Alx@75=(P2-P1)/cPP \times 100$ ] (141). PWV ve Alx@75 (arteryel dalga yansımaları) arteryel sertlikle ilişkilidir. Alx@75, arteryel sertliğin yanı sıra, sistolik ejeksiyon süresi de dahil olmak üzere çok sayıda faktörden

etkilenir (142). Sertleşmiş arterlerde yansıyan dalgaların hızı ve amplitüdü arttıkça, ilerleyen dalgalarla daha erken birleşerek Alx değeri ve nabız basıncının artmasına neden olur (118).

**Nabız Basıncı:** Nabız basıncı değeri, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki farktır ve kardiyak ejeksiyon ile büyük arterlerin özellikleri arasındaki karmaşık etkileşimi yansıtır (143). Nabız basıncı farkının ventriküler ejeksiyonun etkileri ve arteryel kompliyans gibi arteryel dolaşımın özellikleri (doğrudan bileşen) ve dalga yansımasının etkileri (dolaylı bileşen) olmak üzere iki ana bileşeni vardır (120, 144). Nabız basıncının arteryel sertlik ve pulsatil hemodinamik yük ile ilişkili, kolay ölçülebilir bir parametre olduğunu göstermiştir (143). Nabız basıncı, orantısız şekilde yükselen sistolik kan basıncı ve azalan diastolik kan basıncında yansıtıldığı gibi arteryel sertliğin fizyolojik sonuçlarını en iyi şekilde yakaladığı için en bilgilendirici kan basıncı parametresidir (145).

Arteryel sertlik parametreleri girişimsel olan ve olmayan yöntemlerle elde edilebilir (119). Arteryel sertlik sistemik, bölgesel ve lokal düzeylerde girişimsel olmayan şekilde değerlendirilebilir. Bölgesel ve lokal arteryel sertliğin bir avantajı, duvar sertliği ile güçlü bir şekilde bağlantılı olan parametrelerin doğrudan ölçümü ile hesaplanmasıdır. En yaygın bölgesel yöntem, iki arteryel bölge arasındaki PWV değerinin ölçümüdür. Moens-Korteweg denkleminde göre  $(PWV = \sqrt{h \cdot Einc / D\rho})$ ; h: duvar kalınlığı, Einc: arter duvarının elastik modülü, D: lümen çapı ve  $\rho$ : kanın yoğunluğu), nabızın yayılma hızı (PWV), arteryel duvarı yapısının sertliğinin (elastik modül) matematiksel bir fonksiyonudur (129). Arteryel sertlik, yüzeysel arterlerde (karotis, brakial arter, radial arterler), atımdan atıma kan basıncı ile arteryel çap değişiklikleri arasındaki ilişkinin eğimi ile ölçülebilir (135). PWV,  $PWV = D (m) / \Delta t (sn)$  (D: dalgaların aldığı mesafe,  $\Delta t$ : transit süresi) olarak hesaplanır (126, 146). Ölçülen arterin yerine bağlı olarak PWV'nin çeşitli türleri vardır (119). Bunlar arasında karotis-femoral PWV ve brakial-ayak bileği PWV'si en yaygın kullanılanlardır (124). PWV genellikle sağ karotid arterde ve sağ femoral arterde kaydedilen basınç veya akım dalga formlarından ayaktan ayağa hız yöntemi kullanılarak ölçülür; zaman gecikmesi ( $\Delta t$  veya transit zaman) daha sonra iki dalga formunun ayakları arasında değerlendirilir (129). Avrupa'da karotis-femoral PWV, büyük arter sertliğini ölçmek için altın standarttır ve referans değerleri, sağlıklı Avrupa

popülasyonları ve yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalar için mevcuttur (147). Brakiyal-ayak bileği PWV'si için referans değerleri ise, Asya popülasyonları için mevcuttur (148). Sağlıklı, normotansif Türk toplumunda (yaş aralığı: 10-29 yıl, 30-39 yıl, 40-49 yıl, 50-59 yıl, 60-69 yıl ve >70 yıl) PWV referans değerleri bulunmaktadır (149). Klinik araştırmalarda arteriyel sertlik, girişimsel olmayan analiz olarak yüksek çözünürlüklü yankı izleme (*echo tracking*) cihazları kullanılarak yüzeysel arterlerin (karotis, brakiyal, radial, femoral) bulunduğu bölgede lokal olarak da belirlenebilmektedir. Arteriyel sertliği ölçmek için ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme de uygulanır (119).

Kateterizasyonla intra-arteriyel hemodinamik görünümünün girişimsel olarak ölçümü en doğru yöntem olmasına rağmen, girişimsel olma durumu, maliyet ve süre gereksinimi nedeni ile kullanımı sınırlıdır (119). Girişimsel koroner anjiyografi uygulanan hastalarda girişimsel aort basınç ölçümü, ek risk ve maliyet olmaksızın uygulanabilir; bazı çalışmalar bu ölçümün kullanılabilirliğini bildirmiştir (150).

### 2.9.1. Kistik Fibrozis ve Arteriyel Sertlik

Kardiyovasküler riskin çeşitli belirteçleri arasında arteriyel sertlik önemli bir rol oynar ve klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin ötesinde kardiyovasküler olayların güçlü ve bağımsız bir belirleyicisidir (151). Anormal akciğer fonksiyonu ve alt tipleri ile arteriyel sertlik arasındaki boylamsal ilişkilerin belirlenmesi, arteriyel sertliğin ilerlemesinin önlenmesine veya geciktirilmesine katkıda bulunabilir. Bu durumun, akciğer fonksiyon bozukluğunun prognozunu iyileştirmek ve olumsuz kardiyovasküler olay riskini azaltmak için gerekli olabilir (152). Daha kötü akciğer fonksiyonunun gelecekteki arteriyel sertliği öngördüğü bildirilmiştir. Belirtilen bulgular, pulmoner fonksiyonun arteriyel sertlik açısından klinik olarak önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (153).

KF'li çocuklarda arteriyel sertliği gösteren çalışmalar mevcuttur (13-17). Eising ve ark., 3-12 yıl KF'li çocuklarda akciğer fonksiyonu, ekokardiyografi bulguları ve arteriyel sertliği değerlendirdikleri çalışmalarında, sağlıklı kontrollere göre akciğer fonksiyonu ve kan basıncı ölçümlerinde anlamlı bir fark olmamasına rağmen, KF'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre aort nabız dalga hızının arttığını göstermiştir. Belirtilen çalışmada, KF'li çocuklarda sağ-sol ventrikül fonksiyonlarında azalmaya

dair işaretler olduğu bildirilmiştir (13). Buehler ve ark., KF'li çocuk grupta dijital hacim nabız analizini kullanarak arteriyel sertliği değerlendirmişlerdir. Sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında KF'li çocuklarda arteriyel sertlik olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, KF'de değişen arteriyel kompliyansın çocuklukta belirgin olduğunu göstermektedir. Arteriyel sertlikteki artmanın, patojenlerle kolonizasyondan kaynaklanan sistemik inflamasyonla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (14). Kartal Öztürk ve ark., geleneksel risk faktörü olmamasına rağmen, KF'li çocuklarda, benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylere göre arteriyel sertliğin arttığını göstermiştir. KF ve sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmada, zorlu ekspiratuar akımın % 25-75'i akım hızı değeri (FEF<sub>%25-75</sub>) ile PWV arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. KF'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında Alx değerinde yaklaşık % 8'lik bir fark olduğu ve gruplar arasındaki farkın KF grubundaki erken damar yaşlanmasından kaynaklandığı ifade edilmiştir (15). Kartal Öztürk ve ark.'nın diğer çalışması, KF'li çocuklardaki sistemik inflamasyonun arteriyel sertlikte artışa neden olabileceğini; tekrarlayan alevlenmelerin kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceğini göstermiştir. Akut alevlenme tedavisi öncesi Alx ile solunum fonksiyonları arasında negatif; Alx ile CRP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Tedavi öncesi Alx, alevlenmeden önce kötü klinik durum (Shwachman-Kulczycki Skoru) ve VKİ ile ilişkili gösterilmiştir (16). Ververs ve ark., KF'nin de dahil olduğu çeşitli kronik hastalıkları (juvenil idiyopatik artrit, düzeltilmiş aort koarktasyonu ve obezite) olan 12-18 yıl aralığındaki çocuklarda, kontrol grubuna kıyasla aort sertliğinde ve duvar kalınlığında artış görüldüğünü bildirmiştir. Belirtilen çalışmada, yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncının aort PWV değeri için önemli öngörücüler olduğu bildirilmiştir. KF ve kronik hastalığı olan ergenlerde artan aortik PWV ve aort duvar kalınlığının, hızlanmış aterogenezi gösterebileceği belirtilmiştir (17).

Sonuç olarak, literatürde obstrüksiyonu olan ve olmayan KF'li çocuklarda endotelial fonksiyon bozukluğu ve arteriyel sertliği gösteren çalışma bulunmamaktadır. KF'li ve sağlıklı çocuklarda endotelial fonksiyon bozukluğu ve arteriyel sertliği gösteren çalışmalar ise, sınırlıdır. KF'li ve sağlıklı çocuklarda endotelial fonksiyonların egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmaktadır. KF'li ve sağlıklı çocuklarda arteriyel sertliğin solunum fonksiyonları ile ilişkisini araştıran bir çalışma mevcuttur. Ancak, farklı

obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda mikrovasküler (endotel) ve makrovasküler (arteryel sertlik) fonksiyonları değerlendiren, KF'li çocuklarda arteryel sertlik ve endotelyal fonksiyonların egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisini belirleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF olan çocuklarda arteryel sertlik ve endotelyal fonksiyonlar karşılaştırılmalı olarak belirlendi. Farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda arteryel sertlik ve endotelyal fonksiyonların egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisi araştırıldı. Çalışma sonunda, farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklar arasında arteryel sertlik ve endotelyal fonksiyonlarda farklılık bulunması, KF'li çocuklarda arteryel sertlik ve endotelyal fonksiyonların egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin gözlenmesi durumunda, bu çocuklarda egzersiz eğitiminin arteryel sertlik ve endotelyal fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili yapılacak ileri çalışmalar için yol gösterici olacaktır. KF'li çocuklarda endotelyal fonksiyon ve arteryel sertliğin saptanması, egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin belirlenmesi, vasküler sağlık hakkında bilgi sağlayabilir. Egzersiz kapasitesi ile ilişkili mekanizmaların tanımlanması, egzersiz eğitimi ve rehabilitasyon programlarının belirlenmesine katkı sağlayabilir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda endotelial fonksiyonları ve arteriyel sertlik düzeyinin karşılaştırılması; egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin araştırılması amacı ile planlandı. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'nde, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Toksikoloji Ana Bilim Dalı iş birliği ile yapıldı.

#### 3.1. Bireyler

Çalışma, Ocak 2020 - Aralık 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.01.2020 toplantı tarihinde, GO 19/1156 karar numarası ile etik açıdan uygun bulundu (Karar Numarası: 2020/01-27) (Bkz EK-1). (Clinical Trials number: NCT04259983). Gönüllülük esasına göre çalışmaya katılan çocuklara ve ailelerine çalışma protokolü hakkında bilgi verildi, çalışmanın kapsamı ve amacı anlatılarak aydınlatılmış onam formu imzalatıldı (Bkz EK-2).

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı tarafından KF tanısı konulan, Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'ne fizyoterapi uygulamaları ve pulmoner rehabilitasyon programı için yönlendirilen ve mutasyona spesifik tedavi almayan KF'li bireyler dahil edildi. Yaşları 10-18 yıl olan KF'li çocuklar akciğer fonksiyon düzeylerine göre obstrüksiyonu olan ([O-KF],  $FEV_1\% < 90\%$ ) ve obstrüksiyonu olmayan ([N-KF],  $FEV_1\% \geq 90\%$ ) olarak sınıflandırıldı (154). Çalışma için gereken örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında GPower 3.1.9 paket programı (Franz Faul, Universität Kiel, Almanya) kullanıldı (155). Beş obstrüksiyonu olan ve beş tane de obstrüksiyon olmayan çocuğun olduğu pilot çalışmadan elde edilen değerler kullanıldı. Pilot çalışmadan elde edilen bilgilere göre, etki büyüklüğü 1,112

olarak bulundu. Buna göre, % 96 güç için  $\alpha=0,05$  tip I hata,  $\beta=0,20$  tip II hata oranları ile; toplam 48 olgu olması gerektiği belirlendi. % 20 kayıp ihtimaline karşı çalışmaya 60 çocuk dahil edilmesi planlandı. Çalışmanın sonunda herhangi bir kayıp olmadığı için elde edilen tüm bilgiler örnekleme dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Klinik olarak stabil durumda olmak,
- Yapılacak değerlendirmelere koopere olmak,
- $FEV_1 > \% 40$  olmak,
- Son üç ay içinde alevlenme geçirmemiş olmak,
- Son 12 ay boyunca düzenli ilaç kullanmak,
- En az üç hafta süre ile ilaç değişikliği yapılmamış olmak olarak

belirlendi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Kardiyovasküler hastalık durumu,
- Hipertansiyon,
- Diyabet,
- Pulmoner hipertansiyon,
- Sigara kullanmak,
- İstirahat  $SpO_2 < \% 92$  olmak,
- Vazoaktif ilaç (nitratlar, beta-bloker, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, vb.) kullanmak,
- Oral steroid kullanmak,
- Akciğer cerrahisi geçirmek,
- İleri derecede ortopedik, nörolojik hastalık durumu olmak,
- Son altı ay içinde alt ekstremiteye ait incinme, burkulma veya kırık gibi

yaralanma geçirmek olarak belirlendi.

## 3.2. Yöntem

Çalışmamızda bireylere uygulanan değerlendirmeler şunları kapsamaktadır:

### 3.2.1. Demografik ve Fiziksel Özellikler

Çalışmaya dahil edilen bireylerin sosyodemografik özellikleri, yaş, cinsiyet, boy uzunluğu ve vücut ağırlığı gibi fiziksel özellikleri ile hastalığa ait özellikleri ve bulguları kaydedildi. VKİ, vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülünden hesaplandı (156). Çocukların hastalığa ait özellikleri ve bulguları kaydedildi. Çalışma kapsamında KF tanısı alan çocukların kayıtlarına hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. Bireylerin kan parametreleri (CRP, yüksek yoğunluklu lipoproteinler [HDL], kolesterol, LDL, tam kan sayımı, trigliserid) kaydedildi. Solunum fonksiyon testi için FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, tepe akım hızı (PEF) ve zorlu ekspiratuar akımın % 25-75'i akım hızı (FEF<sub>%25-75</sub>) değerleri kaydedildi.

### 3.2.2. Vücut Kompozisyonu Değerlendirmesi

Vücut yağ ölçümleri deri kıvrım kalınlığı yöntemi ile değerlendirildi. Biceps, triceps, subskapular ve suprailiak bölgelerden üç ayrı ölçüm alındı ve milimetre (mm) cinsinden kaydedildi (157). Vücut kompozisyonu ölçümleri, skinfold kaliper cihazı (Baseline Medical Skinfold Caliper, Fabrication Enterprises, NY, ABD) ile yapıldı (157). Vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığı hesaplandı (158).

### 3.2.3. Solunum Kas Kuvveti Değerlendirmesi

Solunum kas kuvveti değerlendirilmesinde çocukların MİP ve maksimum ekspiratuar ağız içi basıncı (MEP) değerleri taşınabilir, elektronik ağız basınç ölçüm cihazı (Micro Medical Micro RPM, Rochester, İngiltere) kullanılarak ölçüldü; değerler cmH<sub>2</sub>O cinsinden kaydedildi (159). Solunum kas kuvvetinin değerlendirilmesi için bireye özel filtre kullanıldı (160). MİP, kapalı bir havayoluna karşı doğrudan yapılan maksimum istemli inspirasyon basıncıdır. MİP, rezidüel volüme kadar ekspirasyon yapıldıktan sonra solunum yolu kapatılarak, bireyden maksimum inspirasyon yapması ve bunu 1-3 sn sürdürmesi istenilerek ölçülen maksimum negatif basınçtır. Maksimum ekspiratuar basınç, bireyden maksimum

inspirasyon sonrası, kapalı havayoluna karşı 1-3 sn ekspirasyon yapması istenilerek ölçülür. MEP, total akciğer kapasitesi düzeyinde alveolleri küçültmek için gereken en yüksek basınçtır (161). Elde edilen MİP ve MEP değerler arasında % 10'dan veya 10 cmH<sub>2</sub>O'dan fazla fark olmayacak şekilde en iyi ölçüm kabul edildi. Yaş ve cinsiyete göre hesaplanan normal referans değerlerin yüzdesi olarak ifade edildi (162).

### 3.2.4. Periferel Kas Kuvveti Değerlendirmesi

Periferel kas kuvveti değerlendirilmesinde çocukların omuz abduktörleri ve diz ekstansörleri taşınabilir dinamometre (Model 01165, Lafayette, IN, ABD) ile ölçüldü (163). El kavrama kuvveti taşınabilir el dinamometresi (Jamar, Nottinghamshire, İngiltere) ile değerlendirildi (163-165). Omuz abduktörleri oturma pozisyonunda omuz abduksiyonda iken, diz ekstansör kas kuvveti oturma pozisyonunda diz ekstansiyonda iken ve el kavrama kuvveti oturma pozisyonunda dirsek fleksiyonda iken ölçüldü (test yapılan birey kol gövdeye bitişik, nötral pozisyonunda ve dirsek 90 derece fleksiyonda, bilek nötral olacak şekilde oturtuldu). Her bir bölge için (sağ ve sol taraf) ölçümler için üç kez tekrarlandı ve elde edilen değerlerin en iyisi Newton (N) cinsinden kaydedildi. Analiz için sağ, sol ve ortalama değerler hesaplandı (166, 167).

### 3.2.5. Endotelyal Fonksiyon Değerlendirmesi

Endotelyal fonksiyonun değerlendirilmesi için plazma ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin, VEGF ve ET-1 düzeylerine bakıldı. Bunun için 10 mL kan (heparinli tüp) alındı. Plazma örnekleri 2000 rpm'de 10 dakikalık santrifüjleme yolu ile elde edildi. Tüm plazma örnekleri 2 mL'lik eppendorf tüplerine bölündü ve analiz edilene kadar -80°C'de saklandı (168).

**ICAM-1:** Örneklerde ICAM-1 düzeylerinin ölçümü spektrofotometrik olarak yapıldı. Standart, blank ve örnekler için çalışma dizaynı yapıldı. Analiz ticari ELISA kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Kısaca, ICAM-1 monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuğun içine 100 mikrolitre (µL) plazma/standart/blank eklenip 1 saat 37°C'de inkübasyon gerçekleştirildi. Sıvılar kuyucuklardan uzaklaştırıldı ve 100 µL Detection Reagent A eklenip 1 saat 37°C'de inkübe edildi. Solüsyonlar uzaklaştırılıp gerekli yıkama işlemleri gerçekleştirildikten sonra her kuyucuğa 100 µL Detection Reagent B

eklenip 30 dk 37°C’de inkübe edildi. Tekrar solüsyonlar uzaklaştırılıp gerekli yıkama işlemleri gerçekleştirildikten sonra her kuyucuğa 90 µL Substrate Solution eklendi ve 37°C’de 10-20 dakika (dk) inkübasyon gerçekleştirildi. Son olarak 50 µL durdurma solüsyonu eklendi ve 450 nanometre (nm) dalga boyunda optik dansite ile ICAM-1 düzeyi belirlendi.

**VCAM-1:** Örneklerde, VCAM-1 düzeyi spektrofotometrik yöntemle tayin edildi. Standart ve örnekler için çalışma dizaynı yapıldı. Analiz ticari ELISA kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Kısaca, VCAM-1 monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuğun içine 100 µL plazma/standart/blank eklenip 1 saat 37°C’de inkübasyon gerçekleştirildi. Sıvılar kuyucuklardan uzaklaştırıldı ve 100 µL Detection Reagent A eklenip 1 saat 37°C’de inkübe edildi. Solüsyonlar uzaklaştırılıp gerekli yıkama işlemleri gerçekleştirildikten sonra her kuyucuğa 100 µL Detection Reagent B eklenip 30 dk 37°C’de inkübe edildi. Tekrar solüsyonlar uzaklaştırılıp gerekli yıkama işlemleri gerçekleştirildikten sonra her kuyucuğa 90 µL Substrate Solution eklendi ve 37°C’de 10-20 dk inkübasyon gerçekleştirildi. Son olarak 50 µL durdurma solüsyonu eklendi ve 450 nm dalga boyunda optik dansite ile VCAM-1 düzeyi belirlendi.

**E-Selektin:** Plazmada E-Selektin düzeyinin ölçümü spektrofotometrik olarak yapıldı. Standart ve örnekler için çalışma dizaynı yapıldı. Analiz ticari ELISA kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Kısaca, E-Selektin monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuğun içine 100 µL plazma/standart/blank eklenip 1 saat 37°C’de inkübasyon gerçekleştirildi. Sıvılar kuyucuklardan uzaklaştırıldı ve 100 µL Detection Reagent A eklenip 1 saat 37°C’de inkübe edildi. Solüsyonlar uzaklaştırılıp gerekli yıkama işlemleri gerçekleştirildikten sonra her kuyucuğa 100 µL Detection Reagent B eklenip 30 dk 37°C’de inkübe edildi. Tekrar solüsyonlar uzaklaştırılıp gerekli yıkama işlemleri gerçekleştirildikten sonra her kuyucuğa 90 µL Substrate Solution eklendi ve 37°C’de 10-20 dk inkübasyon gerçekleştirildi. Son olarak 50µL durdurma solüsyonu eklendi ve 450 nm dalga boyunda optik dansite ile E-Selektin düzeyi belirlendi.

**VEGF:** Vasküler endotel hücreleri için çok spesifik bir mitojen olan VEGF düzeyinin değerlendirilmesi spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi. Standart, blank ve örnekler için çalışma dizaynı yapıldı. Analiz ticari ELISA kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Kısaca, VEGF monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuğun içine 100 µL plazma/standart/blank eklenip 1 saat 37°C’de inkübasyon gerçekleştirildi.





60-80 rpm olarak alındı. İstemli tükenme, 60 rpm'lik kadansı sürdürmemeye durumuna kadar teste devam edildi (172, 176, 177). Çocuklar istemli olarak tükenene kadar egzersiz yapmaya teşvik edildi (178). Zirve solunum değişim oranı (RER)  $>1,03$  ulaşma, istemli tükenme, 60 rpm'lik kadansı sürdürmemeye ve zirve kalp hızı değerine ulaşma ile test bitirildi (179).  $W_{zirve}$  ölçümü, normal değerlerin yüzdesi olarak ifade edildi (172). Test başlangıç ve bitiminde, kan basıncı, kalp hızı,  $SpO_2$ , genel yorgunluk ve bacak yorgunluğu değerleri ölçüldü. Kan basıncı, manuel tansiyon aleti (Sfingomanometre, Erka, Berlin, Almanya), kalp hızı ve  $SpO_2$ , kalp hızı ve  $SpO_2$  kontrol ünitesi (Lode Corival CPET bisiklet için dokunmatik panelli  $SpO_2$  ve kalp hızı kontrol ünitesi, Groningen, Hollanda) ile ölçüldü. Yorgunluğu değerlendirmek için çocuklarda geçerli olan Çocukların OMNI Algılanan Egzersiz Ölçeği kullanıldı (180). Zirve egzersiz parametreleri, testin son 30 sn'sinde elde edilen ortalama değerler olarak tanımlandı (181). Test öncesi her çocuk test hakkında bilgilendirildi (Şekil 3.3).



**Şekil 3.3.** Kardiyopulmoner egzersiz testi.

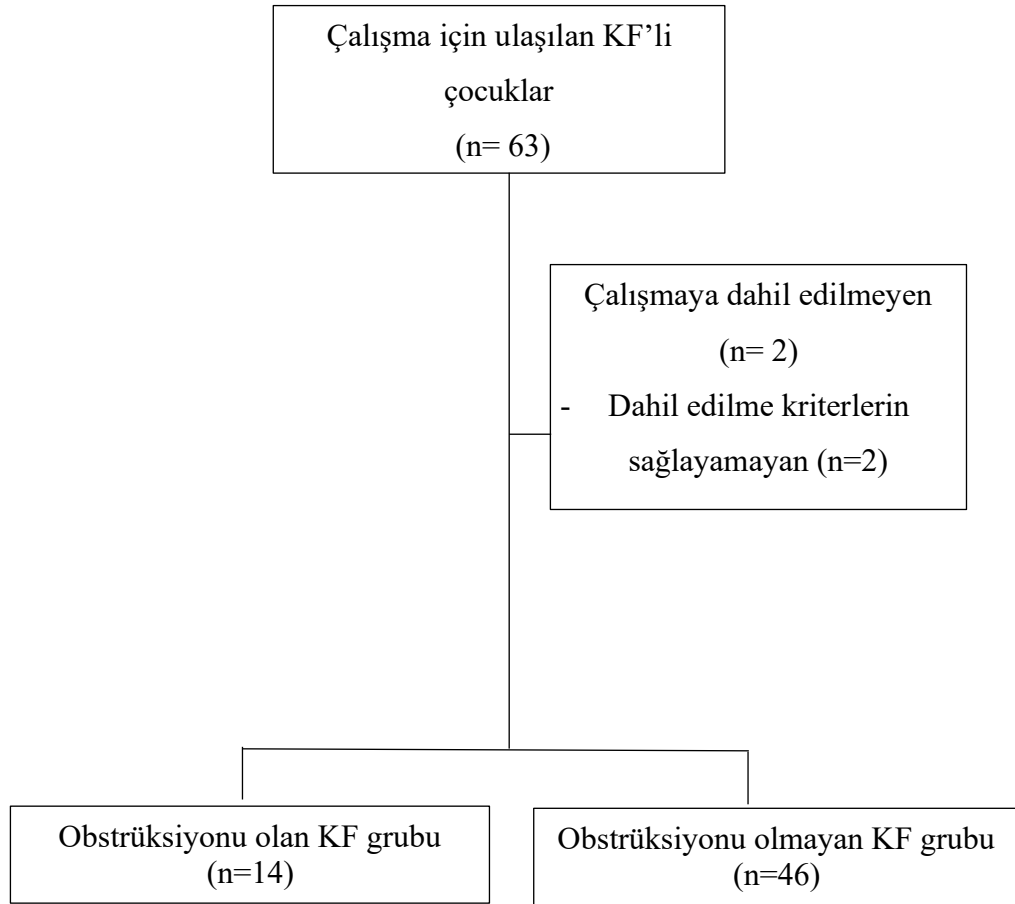
### 3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY, ABD) kullanıldı (182). Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk test ile değerlendirildi. Normal dağıldığı belirlenen parametreler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmadığı belirlenen parametreler için ortanca ve çeyrekler arası açıklık (ÇAA) verildi. Boy, vücut ağırlığı, VKİ, FVC,  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ , PEF ve  $FEF_{%25-75}$  için SPSS programı kullanılarak z skoru hesaplandı. Sayımla belirlenen

değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi ve karşılaştırma için Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılması için Student t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin analizi Mann Whitney U testi ile yapıldı. O-KF ve N-KF gruplarda, başlangıç, bitiş ve toparlanma birinci dakika ölçümlerinin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçüm ANOVA kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin analizinde Pearson korelasyon katsayısı veya Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Yanılma olasılığı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Etki büyüklüğü hesaplanırken Cohen's d ve Kısmi Eta Kare (Partial Eta Square, Partial  $\eta^2$ ) değerleri hesaplandı (183). Cohen's d için d değerinin 0,2'den küçük olması etki büyüklüğünün zayıf, 0,5 olması orta ve 0,8'den büyük olması da etki büyüklüğünün yüksek olduğu anlamına gelmektedir (183). Eta Kare veya Kısmi Eta Kare de varyansın ne kadarının bağımsız değişkenler tarafından açıklandığının bir ölçüsü olan etki büyüklüğü ölçümleridir. Eta karenin 0,01 olması zayıf etkiyi, 0,06 olması orta etkiyi ve 0,14 olması da yüksek etkiyi göstermektedir (183).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 10-18 yaş arasında 60 KF tanılı birey değerlendirildi. Ondört çocukta (% 23,33) solunum fonksiyon testinde obstrüksiyon vardı (O-KF Grubu). Kırkaltı çocuğun (% 76,66) değerleri normal sınırlardaydı (N-KF Grubu). (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Çalışmanın akış şeması.

Çalışmaya dahil edilen çocukların özellikleri demografik ve fiziksel özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. O-KF grubu çocukların vücut ağırlığı ve VKİ değerleri N-KF grubu çocukların değerlerinden anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0,05$ , Tablo 4.1). O-KF ve N-KF’li çocukların yaş, cinsiyet ve boy dağılımları birbirine benzerdi ( $p > 0,05$ , Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların demografik ve fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellikler	O-KF Grubu (n=14) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	N-KF Grubu (n=46) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	z/t/ $\chi^2$	p
Yaş (yıl)	12,50 (3,25)	13,00 (4,00)	1,149	0,251 <sup>~</sup>
Cinsiyet				
K n (%)	6 (42,8)	22 (47,8)	0,106	0,744 <sup>§</sup>
E n (%)	8 (57,2)	24 (52,2)		
Boy (cm)	151,64±10,39	154,36±12,37	0,747	0,458 <sup>¶</sup>
Boy z skoru	-0,17±0,87	0,05±1,03	0,747	0,458 <sup>¶</sup>
Vücut ağırlığı (kg)	40,65±10,76	48,98±12,69	2,221	<b>0,030</b> <sup>*¶</sup>
Vücut ağırlığı z skoru	-0,50±0,84	0,15±1,00	2,221	<b>0,030</b> <sup>*¶</sup>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	17,37±2,54	20,26±3,28	3,024	<b>0,004</b> <sup>*¶</sup>
VKİ z skoru	-0,66±0,76	0,20±0,98	3,024	<b>0,004</b> <sup>*¶</sup>

\* $p < 0,05$ . <sup>~</sup>Mann Whitney u testi, <sup>§</sup>Ki-Kare Testi, <sup>¶</sup>Student t Testi. O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, E: Erkek, K: Kız, VKİ: Vücut Kütle İndeksi.

Çalışmaya katılan KF'li çocukların mutasyonlara göre dağılımı incelendiğinde, O-KF ve N-KF'li çocuklarda mutasyonların dağılımı birbirine benzerdi ( $p > 0,05$ ). Mutasyon dağılımına bakıldığında, O-KF'li dört bireyde (% 28,57) delF508 mutasyonu homozigot; on bireyde (%71,43) diğer mutasyonlar vardı. N-KF'li altı bireyde (% 13,04) delF508 mutasyonu homozigot; 11 bireyde (% 23,92) delF508 mutasyonu heterozigot; 29 bireyde (%63,04) diğer mutasyonlar vardı.

Çalışmaya katılan KF'li çocukların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı incelendiğinde, O-KF ve N-KF'li çocuklarda kullanılan ilaçların dağılımı birbirine benzerdi ( $p > 0,05$ ). Kullanılan ilaçların dağılımına bakıldığında, O-KF'li üç bireyde (%21,42) inhale antibiyotikler; 14 bireyde (%100) dornaz alfa; dört bireyde (%28,57) bronkodilatatörler; dört bireyde (%28,57) hipertonic salin vardı. N-KF'li dört bireyde (% 8,69 ) inhale antibiyotikler; 39 bireyde (% 84,78) dornaz alfa; üç bireyde (% 6,52) inhale kortikosteroidler; dört bireyde (% 8,69) bronkodilatatörler; beş bireyde (% 10,86) hipertonic salin vardı.

Çalışmaya katılan KF'li çocukların nefes darlığı, öksürük ve balgam şikayetlerinin dağılımı incelendiğinde, O-KF ve N-KF'li çocuklar arasında nefes darlığı ve öksürük şikayetleri birbirine benzerdi ( $p>0,05$ ). O-KF'li çocukların balgam şikayeti varlığı N-KF'li çocuklardan anlamlı olarak yüksekti ( $n=7$  O-KF ve  $n=7$  N-KF,  $p=0,012$ ).

Çalışmaya katılan KF'li çocukların kan parametreleri (CRP, HDL, kolesterol, LDL, trigliserid, tam kan sayımı) değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir. O-KF grubu çocukların kolesterol ve LDL değerleri N-KF grubu çocukların değerlerinden anlamlı olarak düşüktü ( $p<0,05$ , Tablo 4.3). O-KF ve N-KF'li çocuklar arasında CRP, HDL, trigliserid, tam kan sayımı (eritrosit, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit) değerleri birbirine benzerdi ( $p>0,05$ , Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Kan Parametreleri	O-KF Grubu (n=14) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	N-KF Grubu (n=46) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	t/z	p
CRP (mg/dL)	0,36 (1,14)	0,24 (0,22)	1,608	0,108 <sup>¶</sup>
<b>Lipid Profili</b>				
HDL (mg/dL)	41,86±8,62	44,04±11,16	0,673	0,504 <sup>§</sup>
HDL (mmol/L)	1,10 (0,33)	1,07 (0,37)	0,262	0,793 <sup>¶</sup>
Kolesterol (mg/dL)	113,00 (49,25)	132,00 (60,25)	1,994	<b>0,046</b> <sup>*¶</sup>
Kolesterol (mmol/L)	2,92 (1,27)	3,41 (1,56)	1,994	<b>0,046</b> <sup>*¶</sup>
LDL (mg/dL)	63,50 (40,00)	81,50 (39,00)	2,133	<b>0,033</b> <sup>*¶</sup>
LDL (mmol/L)	1,64 (1,03)	2,11 (0,99)	2,133	<b>0,033</b> <sup>*¶</sup>
Trigliserid (mg/dL)	70,50 (51,00)	91,50 (39,00)	1,818	0,069 <sup>¶</sup>
Trigliserid (mmol/L)	0,79 (0,57)	1,00 (0,45)	1,626	0,104 <sup>¶</sup>
<b>Tam Kan Sayımı (Hemogram)</b>				
Eritrosit (x10 <sup>6</sup> /μL)	4,96±0,49	5,09±0,36	1,087	0,282 <sup>§</sup>
Hemoglobin (gr/dL)	13,70±0,88	14,23±0,91	1,898	0,063 <sup>§</sup>
Hemoglobin (gr/L)	137,07±8,81	142,33±9,14	1,898	0,063 <sup>§</sup>
Hematokrit (%)	40,37±2,96	41,58±3,31	1,223	0,226 <sup>§</sup>
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	8,95 (6,10)	7,04 (3,30)	0,901	0,368 <sup>¶</sup>
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	302,71±94,50	291,72±66,29	0,490	0,626 <sup>§</sup>

\* $p < 0,05$ . <sup>¶</sup>Mann Whitney U Testi, <sup>§</sup>Student t Testi. O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık, CRP: C-Reaktif Protein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler.

Çalışmaya katılan KF'li çocukların solunum fonksiyon testi parametreleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir. O-KF'li çocukların FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF, FEF<sub>75-75</sub> değerleri, N-KF'li çocukların değerlerinden anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0,05$ , Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması.

Solunum Fonksiyon Testi	O-KF Grubu (n=14) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	N-KF Grubu (n=46) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	t/z	p
FVC (L)	2,41±0,66	3,19±0,91	2,945	<b>0,005*§</b>
FVC (%)	81,42±12,17	101,32±11,73	5,507	<b>&lt;0,001*§</b>
FVC z skoru	-2,47±1,60	0,08±1,38	5,856	<b>&lt;0,001*§</b>
FEV <sub>1</sub> (L)	1,93±0,55	2,79±0,78	3,849	<b>&lt;0,001*§</b>
FEV <sub>1</sub> (%)	80,50 (19,00)	101,50 (20,00)	5,631	<b>&lt;0,001*¶</b>
FEV <sub>1</sub> z skoru	-2,28 (1,82)	0,165 (1,79)	5,610	<b>&lt;0,001*¶</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC	75,56 (11,46)	87,73 (9,77)	3,260	<b>0,001*¶</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	89,50 (13,25)	104,00 (11,50)	3,308	<b>0,001*¶</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC z skoru	-1,92 (2,52)	0,74 (2,09)	3,251	<b>0,001*¶</b>
PEF (L/sn)	4,05 (2,20)	5,37 (2,09)	2,858	<b>0,004*¶</b>
PEF (%)	79,07±16,58	100,86±17,59	4,110	<b>&lt;0,001*§</b>
PEF z skoru	-1,51±1,13	-0,08±1,06	4,350	<b>&lt;0,001*§</b>
FEF <sub>%25-75</sub> (L)	1,82 (1,12)	2,94 (1,79)	4,274	<b>&lt;0,001*¶</b>
FEF <sub>%25-75</sub> (%)	56,50 (28,75)	100,00 (34,00)	4,554	<b>&lt;0,001*¶</b>
FEF <sub>%25-75</sub> z skoru	-2,73±1,50	0,11±1,52	6,142	<b>&lt;0,001*§</b>

\* $p<0,05$ . §Student t Testi, ¶Mann Whitney U Testi. O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV<sub>1</sub>: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümü, FEV<sub>1</sub>/FVC: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümünün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı, PEF: Tepe Akım Hızı, FEF<sub>%25-75</sub>: Zorlu Ekspiratuar Akımın % 25-75'i Akım Hızı Değeri.

Çalışmaya katılan KF'li çocukların vücut kompozisyonu parametreleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir. O-KF ve N-KF'li çocukların yağsız vücut ağırlığı değerleri birbirine benzerdi ( $p>0,05$ , Tablo 4.4). O-KF'li çocukların vücut yağ yüzdesi değerleri, N-KF'li çocukların değerlerinden anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ , Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların vücut kompozisyonu sonuçlarının karşılaştırılması.

Parametrele	O-KF Grubu (n=14) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	N-KF Grubu (n=46) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	t	p
Yağsız vücut ağırlığı (kg)	32,96±7,25	37,22±8,76	1,653	0,104 <sup>§</sup>
Vücut yağ yüzdesi (%)	17,55±9,62	23,03±8,67	2,018	<b>0,048*<sup>§</sup></b>

\* $p<0,05$ . <sup>§</sup>Student t Testi. O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık.

Çalışmaya katılan KF'li çocukların solunum kas kuvveti parametreleri Tablo 4.5'de gösterilmiştir. O-KF ve N-KF'li çocuklar arasında MİP, %MİP, MEP ve %MEP değerleri birbirine benzerdi ( $p>0,05$ , Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların solunum kas kuvveti parametrelerinin karşılaştırılması.

Solunum Kas Kuvveti	O-KF Grubu (n=14) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	N-KF Grubu (n=46) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	t/z	p
MİP (cmH <sub>2</sub> O)	98,50 (40,00)	85,50 (35,00)	0,157	0,875 <sup>¶</sup>
%MİP	100,37±29,07	91,61±20,86	1,251	0,216 <sup>§</sup>
MEP (cmH <sub>2</sub> O)	95,00 (20,00)	99,00 (33,00)	0,105	0,916 <sup>¶</sup>
%MEP	85,11±19,67	75,46±17,67	1,741	0,087 <sup>§</sup>

<sup>¶</sup>Mann Whitney U Testi, <sup>§</sup>Student t Testi. O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık, MİP: Maksimum İnspiratuar Ağz İç Basıncı, MEP: Maksimum Ekspiratuar Ağz İç Basıncı.

Çalışmaya katılan KF'li çocukların periferik kas kuvveti parametreleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir. O-KF'li çocukların omuz abduktör ve diz ekstansör kas kuvveti değerleri, N-KF'li çocukların değerlerinden anlamlı olarak düşük ( $p<0,05$ ); el kavrama kuvveti ise, benzerdi ( $p>0,05$ , Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların periferel kas kuvveti sonuçlarının karşılaştırılması.

Periferel Kas Kuvveti	O-KF Grubu (n=14) $\bar{X} \pm SS$ Ortanca (ÇAA)	N-KF Grubu (n=46) $\bar{X} \pm SS$ Ortanca (ÇAA)	z/t	p
Omuz abduktörleri (N)	124,04 (32,36)	147,09 (64,35)	2,124	<b>0,034*</b> <sup>φ</sup>
Diz ekstansörleri (N)	152,44±36,84	186,19±48,22	2,408	<b>0,019*</b> <sup>§</sup>
El kavrama kuvveti (N)	196,12 (90,71)	240,24 (102,96)	1,567	0,117 <sup>φ</sup>

\* $p < 0,05$ . <sup>φ</sup>Mann Whitney U Testi. <sup>§</sup>Student t Testi. O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık.

Çalışmaya katılan KF'li çocukların endotelial fonksiyon parametreleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir. O-KF ve N-KF'li çocuklar arasında ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin, VEGF, ET-1 değerleri birbirine benzerdi ( $p > 0,05$ , Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların endotelial fonksiyonlarının karşılaştırılması.

Endotelial Fonksiyon	O-KF Grubu (n=14) Ortanca (ÇAA)	N-KF Grubu (n=46) Ortanca (ÇAA)	z	p <sup>φ</sup>
ICAM-1 (ng/L)	440,13 (391,15)	413,52 (436,99)	0,507	0,612
VCAM-1 (ng/mL)	1,53 (2,32)	1,61 (1,46)	0,192	0,848
E-Selektin (ng/mL)	9,33 (13,47)	8,61 (8,53)	0,393	0,694
VEGF (ng/L)	62,80 (46,09)	50,47 (44,33)	0,664	0,507
ET-1 (ng/L)	31,66 (53,86)	19,68 (31,80)	1,223	0,221

<sup>φ</sup>Mann Whitney U Testi. O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, ICAM-1: İntersellüler Adezyon Molekülü 1, VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1, E-Selektin: Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü, VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, ET-1: Endotelin 1.

Çalışmaya katılan KF'li çocukların arteriyel sertlik, hemodinamik parametreler, santral ve periferel kan basıncı parametreleri Tablo 4.8'de gösterilmiştir. O-KF'li çocukların Alx@75 ve istirahat kalp hızı değeri N-KF'li çocukların değerlerinden anlamlı olarak yüksek ( $p > 0,05$ ); atım hacmi değeri N-KF'li çocukların değerlerinden anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0,05$ , Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocukların arteriyel sertlik, hemodinamik parametreler, santral ve periferel kan basıncı parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	O-KF Grubu (n=14) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	N-KF Grubu (n=46) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	t/z	p
<b>Arteriyel sertlik</b>				
Alx@75 (%)	39,07±13,60	30,28±12,18	2,301	<b>0,025*</b> <sup>φ</sup>
PWV (m/sn)	4,09±0,30	4,17±0,29	0,920	0,361 <sup>φ</sup>
Augmentasyon basıncı (mmHg)	6,00 (4,00)	6,00 (4,00)	0,495	0,621 <sup>§</sup>
Alx (%)	23,14±9,97	22,96±6,81	0,080	0,937 <sup>φ</sup>
<b>Hemodinamik parametreler</b>				
İstirahat kalp hızı (L/dk)	106,07±10,40	90,78±15,82	3,389	<b>0,001*</b> <sup>φ</sup>
İstirahat atım hacmi (mL)	38,37±8,58	51,15±15,29	2,974	<b>0,004*</b> <sup>φ</sup>
Kardiyak debi (L/dk)	3,75 (1,10)	4,30 (1,00)	1,069	0,285 <sup>§</sup>
Toplam vasküler direnç (dyn*s/cm <sup>5</sup> )	1804,22±134,40	1751,33±202,49	0,915	0,364 <sup>φ</sup>
Kardiyak indeks (L/dk/m <sup>2</sup> )	3,02±0,66	2,93±0,51	0,485	0,629 <sup>φ</sup>
<b>Santral kan basıncı (mmHg)</b>				
Sistolik kan basıncı	87,14±6,18	89,91±7,91	1,181	0,242 <sup>φ</sup>
Diastolik kan basıncı	63,93±5,65	65,54±5,83	0,913	0,365 <sup>φ</sup>
Nabız basıncı	25,86±5,86	26,65±5,15	0,489	0,627 <sup>φ</sup>
<b>Periferel kan basıncı (mmHg)</b>				
Sistolik kan basıncı	99,00±9,93	100,85±9,25	0,643	0,523 <sup>φ</sup>
Diastolik kan basıncı	62,86±5,60	64,20±5,83	0,759	0,451 <sup>φ</sup>
Ortalama arteriyel basınç	76,29±6,46	78,28±6,42	1,017	0,314 <sup>φ</sup>
Nabız basıncı	39,00 (13,00)	38,50 (9,00)	0,009	0,993 <sup>§</sup>

\* $p < 0,05$ . <sup>φ</sup>Student t Testi, <sup>§</sup>Mann Whitney U Testi. O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık, Alx@75: 75 atım/dakika Kalp Atım Hızına Normalize Edilmiş Augmentasyon İndeksi, PWV: Nabız Dalga Hızı, Alx: Augmentasyon İndeksi.

Çalışmaya katılan KF'li çocukların maksimal egzersiz kapasitesi test parametreleri Tablo 4.9'da gösterilmiştir. O-KF ve N-KF'li çocukların başlangıç sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, dispne, bacak yorgunluğu ve genel yorgunluk değerleri benzerdi ( $p>0,05$ ). O-KF'li çocukların N-KF'li çocuklara göre başlangıç kalp hızı değeri anlamlı olarak yüksek; başlangıç SpO<sub>2</sub> değeri anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ ).

O-KF'li çocukların KH<sub>istirahat</sub>, VE/VCO<sub>2zirve</sub> değerleri N-KF'li çocukların değerinden daha yüksek; %VO<sub>2zirve</sub>, VCO<sub>2zirve</sub>, VT<sub>zirve</sub>, W<sub>zirve</sub> ve egzersiz süresi değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ , Tablo 4.10). O-KF ve N-KF'li çocuklarda KH<sub>istirahaat</sub> ( $d=0,689$ ), %VO<sub>2zirve</sub> ( $d=0,735$ ), VE/VCO<sub>2zirve</sub> ( $d=0,664$ ), VCO<sub>2zirve</sub> ( $d=0,728$ ), VT<sub>zirve</sub> ( $d=0,633$ ), W<sub>zirve</sub> ( $d=0,608$ ) değerlerinin gösterdiği farka ait etki büyüklüğü orta seviyeli; egzersiz süresi ( $d=0,845$ ) değerlerinin gösterdiği farka ait etki büyüklüğü yüksek seviyeliydi (Tablo 4.9).

O-KF ve N-KF'li çocuklar arasında kalp hızı toparlanma 1. dk değerleri benzerdi ( $p>0,05$ , Tablo 4.9). O-KF'li çocukların sistolik kan basıncı bitiş 1. dk değeri N-KF'li çocuklara göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ , Tablo 4.9). Sistolik kan basıncı başlangıç, bitiş ve toparlanma 1.dk değerleri arasında, O-KF ( $p<0,001$ ) ve N-KF'li ( $p<0,001$ ) çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (Tablo 4.9). O-KF ve N-KF'li çocuklarda sistolik kan basıncı bitiş değeri, başlangıç ve toparlanma 1.dk değerlerinden anlamlı derecede yüksekti. Sistolik kan basıncı başlangıç, bitiş ve toparlanma 1. dk değerlerinin O-KF'li (Kısmi  $\eta^2=0,842$ ) ve N-KF'li (Kısmi  $\eta^2=0,921$ ) çocuklarda gösterdiği farklılığa ait etki büyüklüğü yüksek seviyeliydi (Tablo 4.9). O-KF ( $p=0,001$ ) ve N-KF'li ( $p<0,001$ ) çocuklarda diastolik kan basıncı bitiş değeri, başlangıç ve toparlanma 1.dk değerlerinden anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.9). Diastolik kan basıncı başlangıç, bitiş ve toparlanma 1. dk değerlerinin O-KF'li ( $\eta^2=0,432$ ) ve N-KF'li ( $\eta^2=0,402$ ) çocuklarda gösterdiği farklılığa ait etki büyüklüğü orta seviyeliydi (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocuklarda maksimal egzersiz kapasitesi test parametrelerinin karşılaştırılması.

Maksimal Egzersiz Testi	O-KF Grubu (n=14) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	N-KF Grubu (n=46) $\bar{X}\pm SS$ Ortanca (ÇAA)	t/z	p	d
<b>Kardiyovasküler</b>					
KH <sub>istirahat</sub> (atım/dk)	104,86±11,93	94,87±15,17	2,255	<b>0,028*</b> <sup>φ</sup>	0,689
KH <sub>zirve</sub> (atım/dk)	172,64±14,26	175,91±12,65	0,822	0,414 <sup>φ</sup>	0,251
%KH <sub>zirve</sub>	88,53±7,31	90,21±6,48	0,822	0,414 <sup>φ</sup>	0,252
VO <sub>2</sub> /KH <sub>zirve</sub> (mL/atım)	5,50 (2,30)	6,65 (3,80)	1,810	0,070 <sup>§</sup>	0,480
KH <sub>toparlanma</sub> (atım/dk)	41,64±13,20	48,26±10,67	1,920	0,060 <sup>φ</sup>	0,587
<b>Metabolik</b>					
VO <sub>2</sub> zirve (mL/dk)	1022,21±300,91	1253,15±404,45	1,972	0,053 <sup>φ</sup>	0,602
VO <sub>2</sub> zirve (mL/dk/kg)	25,60±5,58	25,97±6,70	0,190	0,850 <sup>φ</sup>	0,057
%VO <sub>2</sub> zirve (%)	50,99±10,91	59,10±11,07	2,407	<b>0,019*</b> <sup>φ</sup>	0,735
<b>Ventilatuar ve gaz değişimi</b>					
VO <sub>2</sub> @AE (mL/dk)	467,50 (461,25)	614,00 (320,50)*	0,971	0,332 <sup>§</sup>	0,255
VE <sub>zirve</sub> (L/dk)	42,62±12,86	50,31±15,98	1,642	0,106 <sup>φ</sup>	0,501
RER <sub>zirve</sub>	1,17±0,17	1,22±0,11	1,335	0,187 <sup>φ</sup>	0,397
VE/VCO <sub>2</sub> zirve	34,79±5,06	31,95±4,02	2,170	<b>0,034*</b> <sup>φ</sup>	0,664
VE/VO <sub>2</sub> zirve	37,05 (7,20)	36,85 (8,30)	0,061	0,951 <sup>§</sup>	0,016
VCO <sub>2</sub> zirve (mL/dk)	1132,07±373,11	1493,39±526,27	2,386	<b>0,020*</b> <sup>φ</sup>	0,728
VT <sub>zirve</sub> (L(btps))	0,89±0,45	1,17±0,44	2,084	<b>0,042*</b> <sup>φ</sup>	0,633
SpO <sub>2</sub> zirve (%)	94,00 (5,25)	95,00 (3,00)	1,049	0,294 <sup>§</sup>	0,269
W <sub>zirve</sub> (Watt)	85,00 (44,00)	100,00 (45,00)	2,270	<b>0,023*</b> <sup>§</sup>	0,608
W <sub>zirve</sub> (Watt/kg)	2,00±0,52	2,15±0,44	1,083	0,283 <sup>φ</sup>	0,327
Egzersiz süresi (sn)	276,14±71,38	343,41±81,84	2,768	<b>0,008*</b> <sup>φ</sup>	0,845

\* $p < 0,05$ . <sup>o</sup>Student t Testi, <sup>s</sup>Mann Whitney U Testi. O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık, d: Cohen's d (Etki Büyüklüğü), Partial  $\eta^2$ : Partial Eta Kare, KH: Kalp Hızı,  $VO_2/KH$ :  $O_2$  Nabzı,  $VO_2$ : Oksijen Tüketimi,  $VO_2@AE$ : Anaerobik Eşikte Oksijen Tüketimi, VE: Dakika Ventilasyonu, RER: Solunum Değişim Oranı,  $VE/VCO_2$ :  $CO_2$  için Hesaplanan Ventilatuvar Eşitlik,  $VE/VO_2$ :  $O_2$  için Hesaplanan Ventilatuvar Eşitlik,  $VCO_2$ : Karbondioksit Üretimi, VT: Tidal Volüm,  $SpO_2$ : Oksijen Satürasyonu, W: İş yükü. \* $n=45$ .

**Tablo 4.9.** Obstrüksiyonu olan ve obstrüksiyonu olmayan kistik fibrozisli çocuklarda maksimal egzersiz kapasitesi test parametrelerinin karşılaştırılması (Devam).

Maksimal Egzersiz Kapasitesi Testi	O-KF Grubu (n=14) $\bar{X} \pm SS$ Ortanca (ÇAA)	N-KF Grubu (n=46) $\bar{X} \pm SS$ Ortanca (ÇAA)	t/z	p	d
Sistolik kan basıncı (mmHg)					
Başlangıç	93,57±9,28 <sup>a</sup>	94,13±9,33 <sup>a</sup>	0,197	0,845 <sup>o</sup>	0,060
Bitiş	137,85±15,77 <sup>b</sup>	153,69±16,91 <sup>b</sup>	3,114	<b>0,003*<sup>o</sup></b>	0,951
Toparlanma 1. dk	102,86±12,04 <sup>c</sup>	107,17±12,59 <sup>c</sup>	1,134	0,261 <sup>o</sup>	0,346
Diastolik kan basıncı (mmHg)					
Başlangıç	62,14±4,25 <sup>a</sup>	62,61±5,74 <sup>a</sup>	0,280	0,780 <sup>o</sup>	0,086
Bitiş	70,00±7,84 <sup>b</sup>	68,91±7,06 <sup>b</sup>	0,491	0,625 <sup>o</sup>	0,151
Toparlanma 1. dk	62,14±5,78 <sup>a</sup>	60,65±6,11 <sup>a</sup>	0,809	0,422 <sup>o</sup>	0,247
Semptomlar					
Dispne (OMNI)	4,92±2,64	4,67±2,50	0,329	0,743 <sup>o</sup>	0,099
Bacak yorgunluk (OMNI)	6,50 (4,00)	5,50 (4,00)	0,710	0,477 <sup>s</sup>	0,181
Genel yorgunluk (OMNI)	5,57±2,56	5,10±2,32	0,638	0,526 <sup>o</sup>	0,198

\* $p < 0,05$ . <sup>o</sup>Student t Testi, <sup>s</sup>Mann Whitney U Testi, a, b, c: İkili karşılaştırma sonuçlarına göre farklı harfler anlamlı farklılığın olduğu grubu göstermektedir. O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık, d: Cohen's d (Etki Büyüklüğü), Partial  $\eta^2$ : Partial Eta Kare.

KF'li çocuklarda maksimal egzersiz testi bitirme kriterleri karşılaştırıldığında, O-KF'li 12 birey (% 85,71) zirve RER >1,03 kriterini karşılar iken, iki birey (% 14,28) 60-80 rpm kadansı koruyamama kriterini karşıladı. N-KF'li 45 birey (% 97,82) zirve RER >1,03 kriterini karşılar iken, bir birey (% 2,17) 60-80 rpm kadansı koruyamama kriterini karşıladı. Maksimal egzersiz testi bitirme kriterleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Çalışmaya katılan O-KF'li çocukların endotelyal fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi Tablo 4.10'da gösterilmiştir. O-KF'li çocuklarda endotelyal fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi arasında ilişkisi yoktu (Tablo 4.10). N-KF'li çocuklarda endotelyal fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi Tablo 4.11'de gösterilmiştir. N-KF'li çocuklarda endotelyal fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi arasında ilişkisi bulunmadı (Tablo 4.11).

**Tablo 4.10.** O-KF'li çocuklarda endotelial fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi.

Değişken	O-KF (n=14)									
	ICAM-1 (ng/L)		VCAM-1 (ng/mL)		E-Selektin (ng/mL)		VEGF (ng/L)		ET-1 (ng/L)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
<b>Solunum fonksiyon testi</b>										
FVC (L)	0,275	0,341	-0,125	0,669	0,288	0,318	0,202	0,488	0,438	0,117
FEV <sub>1</sub> (L)	0,189	0,517	0,048	0,869	0,251	0,387	0,220	0,450	0,411	0,144
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	0,033	0,910	0,304	0,290	0,098	0,739	0,229	0,431	0,220	0,450
PEF (L/sn)	0,187	0,523	-0,051	0,864	0,209	0,474	0,130	0,659	0,284	0,326
FEF <sub>%25-75</sub> (L)	0,051	0,864	0,204	0,483	0,156	0,594	0,257	0,375	0,336	0,240
<b>Egzersiz kapasitesi</b>										
KH <sub>istirahat</sub> (atım/dk)	-0,064	0,828	-0,269	0,353	-0,178	0,542	-0,055	0,852	-0,396	0,160
KH <sub>zirve</sub> (atım/dk)	0,161	0,582	-0,245	0,398	0,082	0,781	0,073	0,805	-0,166	0,572
%KH <sub>zirve</sub>	0,161	0,582	-0,245	0,398	0,082	0,781	0,073	0,805	-0,166	0,572
VO <sub>2</sub> /KH <sub>zirve</sub> (mL/atım)	0,435	0,120	-0,024	0,934	0,417	0,138	0,285	0,324	0,214	0,462
KH <sub>toparlanma</sub> (atım/dk)	0,469	0,091	0,132	0,653	0,354	0,214	0,321	0,263	0,238	0,413
VO <sub>2</sub> <sub>zirve</sub> (mL/dk)	0,305	0,288	-0,270	0,350	0,262	0,366	0,187	0,523	0,112	0,703
VO <sub>2</sub> <sub>zirve</sub> (mL/dk/kg)	0,319	0,267	-0,152	0,605	0,213	0,464	0,077	0,794	0,020	0,946
%VO <sub>2</sub> <sub>zirve</sub> (%)	0,152	0,605	-0,503	0,067	0,090	0,759	0,002	0,994	-0,182	0,533
VO <sub>2</sub> @AE (mL/dk)	0,433	0,122	-0,257	0,375	0,341	0,233	0,178	0,543	0,103	0,725
VE <sub>zirve</sub> (L/dk)	0,341	0,233	-0,064	0,829	0,266	0,358	0,178	0,543	0,218	0,455
RER <sub>zirve</sub>	-0,304	0,290	-0,002	0,994	-0,333	0,245	-0,223	0,444	0,141	0,630
VE/VCO <sub>2</sub> <sub>zirve</sub>	0,229	0,431	0,134	0,647	0,161	0,583	-0,062	0,834	0,112	0,703
VE/VO <sub>2</sub> <sub>zirve</sub>	0,323	0,259	0,178	0,542	0,218	0,454	0,070	0,811	0,350	0,220
VCO <sub>2</sub> <sub>zirve</sub> (mL/dk)	0,284	0,326	-0,125	0,670	0,222	0,446	0,156	0,594	0,086	0,771
VT <sub>zirve</sub> (L(btps))	0,121	0,681	-0,292	0,311	0,143	0,626	0,182	0,533	-0,011	0,970
SpO <sub>2</sub> <sub>zirve</sub> (%)	0,144	0,622	0,276	0,340	0,233	0,422	0,238	0,413	0,487	0,078
W <sub>zirve</sub> (Watt)	0,200	0,492	-0,047	0,874	0,229	0,431	0,247	0,395	0,305	0,289
Egzersiz test süresi (sn)	0,152	0,605	-0,033	0,911	0,266	0,358	0,376	0,185	0,455	0,102

<sup>§</sup>Spearman Korelasyon katsayısı (rho). O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, ICAM-1: İntersellüler Adezyon Molekülü 1, VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1, E-Selektin: Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü, VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü A, ET-1: Endotelin 1, FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV<sub>1</sub>: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümü, FEV<sub>1</sub>/FVC: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümünün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı, PEF: Tepe Akım Hızı, FEF<sub>%25-75</sub>: Zorlu Ekspiratuar Akımın % 25-75'i Akım Hızı Değeri, KH: Kalp Hızı, VO<sub>2</sub>/KH: O<sub>2</sub> Nabızı, VO<sub>2</sub>: Oksijen Tüketimi, VO<sub>2</sub>@AE: Anaerobik Eşikte Oksijen Tüketimi, VE: Dakika Ventilasyonu, RER: Solunum Değişim Oranı, VE/VCO<sub>2</sub>: CO<sub>2</sub> için Hesaplanan Ventilatuar Eşitlik, VE/VO<sub>2</sub>: O<sub>2</sub> için Hesaplanan Ventilatuar Eşitlik, VCO<sub>2</sub>: Karbondioksit Üretimi, VT: Tidal Volüm, SpO<sub>2</sub>: Oksijen Satürasyonu, W: İş yükü.

**Tablo 4.11.** N-KF'li çocuklarda endotelial fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi.

Değişken	N-KF (n=46)									
	ICAM-1 (ng/L)		VCAM-1 (ng/mL)		E-Selektin (ng/mL)		VEGF (ng/L)		ET-1 (ng/L)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
<b>Solunum fonksiyon testi</b>										
FVC (L)	0,121	0,425	0,131	0,384	0,135	0,370	0,180	0,232	0,065	0,666
FEV <sub>1</sub> (L)	0,124	0,413	0,129	0,395	0,140	0,352	0,184	0,222	0,097	0,520
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	-0,024	0,875	0,024	0,874	0,052	0,732	0,088	0,562	0,116	0,443
PEF (L/sn)	0,165	0,274	0,139	0,357	0,144	0,338	0,247	0,098	0,176	0,241
FEF <sub>%25-75</sub> (L)	-0,015	0,921	0,049	0,747	0,082	0,588	0,122	0,420	0,094	0,534
<b>Egzersiz kapasitesi</b>										
KH <sub>istirahat</sub> (atım/dk)	-0,078	0,606	-0,189	0,209	-0,140	0,354	-0,111	0,465	0,029	0,848
KH <sub>zirve</sub> (atım/dk)	-0,288	0,052	-0,171	0,256	-0,039	0,798	-0,242	0,105	-0,003	0,984
%KH <sub>zirve</sub>	-0,288	0,052	-0,171	0,256	-0,039	0,798	-0,242	0,105	-0,003	0,984
VO <sub>2</sub> /KH <sub>zirve</sub> (mL/atım)	0,166	0,270	-0,015	0,923	0,096	0,524	0,124	0,413	0,128	0,396
KH <sub>toparlanma</sub> (atım/dk)	0,059	0,696	-0,283	0,056	-0,020	0,895	-0,140	0,354	-0,146	0,333
VO <sub>2</sub> zirve (mL/dk)	0,069	0,650	0,009	0,954	0,099	0,511	0,060	0,694	0,112	0,459
VO <sub>2</sub> zirve (mL/dk/kg)	-0,022	0,884	-0,125	0,409	-0,123	0,416	-0,125	0,407	0,105	0,487
%VO <sub>2</sub> zirve (%)	0,016	0,917	-0,096	0,526	-0,006	0,967	-0,067	0,657	0,212	0,158
VO <sub>2</sub> @AE (mL/dk)*	0,126	0,409	-0,133	0,382	-0,015	0,923	0,011	0,943	0,085	0,577
VE <sub>zirve</sub> (L/dk)	0,184	0,222	0,092	0,544	0,231	0,123	0,155	0,303	0,241	0,107
RER <sub>zirve</sub>	-0,078	0,605	-0,034	0,824	0,025	0,870	0,001	0,994	-0,009	0,953
VE/VCO <sub>2</sub> zirve	0,113	0,454	-0,011	0,942	0,016	0,913	0,006	0,969	0,091	0,546
VE/VO <sub>2</sub> zirve	0,179	0,235	0,068	0,652	0,141	0,350	0,085	0,574	0,176	0,241
VCO <sub>2</sub> zirve (mL/dk)	0,090	0,553	0,057	0,705	0,144	0,339	0,104	0,493	0,144	0,341
VT <sub>zirve</sub> (L(btps))	0,073	0,629	-0,061	0,685	0,049	0,747	0,063	0,679	0,104	0,490
SpO <sub>2</sub> zirve (%)	0,210	0,161	0,113	0,454	0,081	0,593	0,220	0,142	0,027	0,857
W <sub>zirve</sub> (Watt)	-0,004	0,977	0,090	0,551	0,112	0,460	0,044	0,773	0,027	0,858
Egzersiz test süresi (sn)	-0,017	0,910	-0,030	0,843	0,064	0,671	-0,044	0,772	-0,017	0,913

<sup>§</sup>Spearman Korelasyon katsayısı (rho). N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, ICAM-1: İntersellüler Adezyon Molekülü 1, VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1, E-Selektin: Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü, VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü A, ET-1: Endotelin 1, FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV<sub>1</sub>: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümü, FEV<sub>1</sub>/FVC: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümünün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı, PEF: Tepe Akım Hızı, FEF<sub>%25-75</sub>: Zorlu Ekspiratuar Akımın % 25-75'i Akım Hızı Değeri, KH: Kalp Hızı, VO<sub>2</sub>/KH: O<sub>2</sub> Nabızı, VO<sub>2</sub>: Oksijen Tüketimi, VO<sub>2</sub>@AE: Anaerobik Eşikte Oksijen Tüketimi, VE: Dakika Ventilasyonu, RER: Solunum Değişim Oranı, VE/VCO<sub>2</sub>: CO<sub>2</sub> için Hesaplanan Ventilatuar Eşitlik, VE/VO<sub>2</sub>: O<sub>2</sub> için Hesaplanan Ventilatuar Eşitlik, VCO<sub>2</sub>: Karbondioksit Üretimi, VT: Tidal Volüm, SpO<sub>2</sub>: Oksijen Satürasyonu, W: İş yükü, \* n=45.

Çalışmaya katılan O-KF'li çocukların arteriyel sertlik ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi Tablo 4.12'de gösterilmiştir. O-KF'li çocuklarda istirahat kalp hızı ile FVC ( $r=-0,582$ ,  $p=0,029$ ) arasında orta dereceli ve negatif korelasyon vardı (Tablo 4.12). O-KF'li çocuklarda PWV ile  $KH_{\text{toparlanma}}$  ( $r=0,633$ ,  $p=0,015$ ),  $VO_{2\text{zirve}}$  ( $r=0,707$ ,  $p=0,005$ ), egzersiz süresi ( $r=0,673$ ,  $p=0,008$ ) arasında yüksek dereceli ve pozitif korelasyon vardı (Tablo 4.12). O-KF'li çocuklarda Alx ile  $KH_{\text{istirahat}}$  ( $r=0,553$ ,  $p=0,040$ ),  $KH_{\text{zirve}}$  ( $r=0,554$ ,  $p=0,040$ ),  $\%KH_{\text{zirve}}$  ( $r=0,554$ ,  $p=0,040$ ) arasında orta dereceli ve pozitif;  $VE/VCO_{2\text{zirve}}$  ( $r=-0,714$ ,  $p=0,004$ ),  $SpO_{2\text{zirve}}$  ( $r=-0,600$ ,  $p=0,023$ ) arasında yüksek dereceli ve negatif korelasyon bulunmaktaydı (Tablo 4.12). O-KF'li çocuklarda Alx@75 ile  $KH_{\text{istirahat}}$  ( $r=0,692$ ,  $p=0,006$ ) arasında yüksek dereceli ve pozitif;  $SpO_{2\text{zirve}}$  ( $r=-0,617$ ,  $p=0,019$ ) arasında yüksek dereceli ve negatif korelasyon bulunmaktaydı (Tablo 4.12). O-KF'li çocuklarda santral nabız basıncı ile  $KH_{\text{toparlanma}}$  ( $r=0,591$ ,  $p=0,026$ ) arasında orta dereceli ve pozitif; egzersiz test süresi ( $r=0,675$ ,  $p=0,008$ ) arasında yüksek dereceli ve pozitif ilişki vardı (Tablo 4.12). O-KF'li çocuklarda istirahat kalp hızı ile  $VO_2/KH_{\text{zirve}}$  ( $r=-0,588$ ,  $p=0,027$ ),  $SpO_{2\text{zirve}}$  ( $r=-0,536$ ,  $p=0,048$ ) arasında orta dereceli ve negatif korelasyon vardı (Tablo 4.12). O-KF'li çocuklarda istirahat atım hacmi ile  $VE_{\text{zirve}}$  ( $r=0,563$ ,  $p=0,036$ ),  $VE/VO_{2\text{zirve}}$  ( $\rho=0,535$ ,  $p=0,049$ ),  $SpO_{2\text{zirve}}$  ( $r=0,569$ ,  $p=0,034$ ) arasında orta dereceli ve pozitif korelasyon vardı (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** O-KF'li çocuklarda arteryel sertlik ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi.

Değişken	O-KF (n=14)											
	PWV (m/sn)		Alx (%)		Alx@75 (%)		Santral nabız basıncı (mmHg)		İstirahat kalp hızı (1/dk)		İstirahat atım hacmi (mL)	
	r/rho	p	r/rho	p	r/rho	p	r/rho	p	r/rho	p	r/rho	p
Solunum fonksiyon testi												
FVC (L)	0,245	0,399	-0,108	0,712	-0,352	0,217	0,198	0,498	-0,582	<b>0,029<sup>¶</sup></b>	0,464	0,094
FEV <sub>1</sub> (L)	0,340	0,235	-0,073	0,805	-0,295	0,305	0,225	0,439	-0,515	0,059	0,491	0,074
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	0,511	0,062	0,147	0,615	0,066	0,824	0,460	0,098	-0,060	0,838	0,164	0,574
PEF (L/sn)	0,217	0,456	-0,185	0,527	-0,335	0,242	0,074	0,802	-0,362	0,204	0,447	0,109
FEF <sub>%25-75</sub> (L)	0,397	0,160	-0,030	0,918	-0,164	0,574	0,205	0,482	-0,306	0,288	0,430	0,125
Egzersiz kapasitesi												
KH <sub>istirahat</sub> (atım/dk)	0,232	0,425	0,553	<b>0,040<sup>¶</sup></b>	0,692	<b>0,006<sup>¶</sup></b>	0,141	0,630	0,639	<b>0,014<sup>¶</sup></b>	-0,461	0,097
KH <sub>zirve</sub> (atım/dk)	0,511	0,062	0,554	<b>0,040<sup>¶</sup></b>	0,458	0,100	0,527	0,053	0,176	0,548	-0,076	0,796
%KH <sub>zirve</sub>	0,511	0,062	0,554	<b>0,040<sup>¶</sup></b>	0,458	0,100	0,527	0,053	0,176	0,548	-0,076	0,796
VO <sub>2</sub> /KH <sub>zirve</sub> (mL/atım)	0,409	0,146	-0,159	0,587	-0,390	0,167	0,090	0,759	-0,588	<b>0,027<sup>¶</sup></b>	0,494	0,073
KH <sub>toparlanma</sub> (atım/dk)	0,633	<b>0,015<sup>¶</sup></b>	0,124	0,672	-0,035	0,904	0,591	<b>0,026<sup>¶</sup></b>	-0,220	0,449	0,341	0,232
VO <sub>2</sub> zirve (mL/dk)	0,509	0,063	0,051	0,864	-0,177	0,546	0,238	0,412	-0,434	0,121	0,385	0,175
VO <sub>2</sub> zirve (mL/dk/kg)	0,707	<b>0,005<sup>¶</sup></b>	-0,179	0,540	-0,230	0,430	0,365	0,200	-0,087	0,766	0,407	0,149
%VO <sub>2</sub> zirve (%)	0,458	0,100	0,269	0,352	0,095	0,746	0,422	0,132	-0,196	0,502	0,093	0,751
VO <sub>2</sub> @AE (mL/dk)	0,334	0,244	-0,148	0,614	-0,299	0,299	0,173	0,555	-0,389	0,170	0,393	0,164
VE <sub>zirve</sub> (L/dk)	0,443	0,113	-0,209	0,473	-0,348	0,223	0,156	0,595	-0,458	0,100	0,563	<b>0,036<sup>¶</sup></b>
RER <sub>zirve</sub>	-0,027	0,926	-0,045	0,878	-0,155	0,596	0,176	0,547	-0,410	0,145	0,332	0,246
VE/VCO <sub>2</sub> zirve	-0,170	0,562	-0,714	<b>0,004<sup>¶</sup></b>	-0,522	0,055	-0,387	0,172	-0,026	0,931	0,362	0,203
VE/VO <sub>2</sub> zirve	0,233	0,422	-0,376	0,186	-0,444	0,112	0,101	0,732	-0,430	0,125	0,535	<b>0,049<sup>§</sup></b>
VCO <sub>2</sub> zirve (mL/dk)	0,514	0,060	0,125	0,670	-0,127	0,666	0,348	0,223	-0,508	0,064	0,420	0,135
VT <sub>zirve</sub> (L(btps))	0,146	0,618	0,150	0,608	-0,099	0,737	0,020	0,946	-0,406	0,150	0,139	0,636
SpO <sub>2</sub> zirve (%)	0,143	0,625	-0,600	<b>0,023<sup>¶</sup></b>	-0,617	<b>0,019<sup>¶</sup></b>	0,195	0,504	-0,536	<b>0,048<sup>¶</sup></b>	0,569	<b>0,034<sup>¶</sup></b>
W <sub>zirve</sub> (Watt)	0,510	0,062	0,256	0,377	0,006	0,983	0,427	0,128	-0,345	0,226	0,316	0,271
Egzersiz test süresi (sn)	0,673	<b>0,008<sup>¶</sup></b>	0,307	0,286	0,098	0,738	0,675	<b>0,008<sup>¶</sup></b>	-0,228	0,432	0,316	0,271

<sup>¶</sup>Pearson Korelasyon katsayısı (r), <sup>§</sup>Spearman Korelasyon katsayısı (rho). O-KF: Obstrüksiyonu Olan Kistik Fibrozis, PWV: Nabız Dalga Hızı, Alx: Agümentasyon İndeksi, Alx@75: 75 atım/dakika Kalp Atım Hızına Normalize Edilmiş Augmentasyon İndeksi, KH: Kalp Hızı, FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV<sub>1</sub>: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümü, FEV<sub>1</sub>/FVC: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümünün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı, PEF: Tepe Akım Hızı, FEF<sub>%25-75</sub>: Zorlu Ekspiratuar Akımın % 25-75'i Akım Hızı Değeri, KH: Kalp Hızı, VO<sub>2</sub>/KH: O<sub>2</sub> Nabızı, VO<sub>2</sub>: Oksijen Tüketimi, VO<sub>2</sub>@AE: Anaerobik Eşik Oksijen Tüketimi, VE: Dakika Ventilasyonu, RER: Solunum Değişim Oranı, VE/VCO<sub>2</sub>: CO<sub>2</sub> için Hesaplanan Ventilatuar Eşitlik, VE/VO<sub>2</sub>: O<sub>2</sub> için Hesaplanan Ventilatuar Eşitlik, VCO<sub>2</sub>: Karbondioksit Üretimi, VT: Tidal Volüm, SpO<sub>2</sub>: Oksijen Satürasyonu, W: İş yükü.

Çalışmaya katılan N-KF'li çocukların arteriyel sertlik ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi Tablo 4.13'de gösterilmiştir. N-KF'li çocuklarda PWV ile FVC ( $r=0,406$ ,  $p=0,005$ ) arasında orta dereceli ve pozitif; FEV<sub>1</sub> ( $r=0,388$ ,  $p=0,008$ ), PEF ( $\rho=0,347$ ,  $p=0,018$ ), FEF%<sub>25-75</sub> ( $\rho=0,313$ ,  $p=0,034$ ) arasında düşük dereceli ve pozitif korelasyon vardı (Tablo 4.13). N-KF'li çocuklarda Alx@75 ile FVC ( $r=-0,509$ ,  $p<0,001$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r=-0,508$ ,  $p<0,001$ ) arasında orta dereceli ve negatif; PEF ( $\rho=-0,381$ ,  $p=0,009$ ), FEF%<sub>25-75</sub> ( $\rho=-0,307$ ,  $p=0,038$ ) arasında düşük dereceli ve negatif ilişki bulunmaktaydı (Tablo 4.13). N-KF'li çocuklarda santral nabız basıncı ile FVC ( $r=0,383$ ,  $p=0,009$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r=0,327$ ,  $p=0,027$ ) arasında düşük dereceli ve pozitif korelasyon bulunmaktaydı (Tablo 4.13). N-KF'li çocuklarda istirahat kalp hızı ile FVC ( $r=-0,514$ ,  $p<0,001$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r=-0,565$ ,  $p<0,001$ ), PEF ( $\rho=-0,411$ ,  $p=0,004$ ) arasında orta dereceli ve negatif; FEF%<sub>25-75</sub> ( $\rho=-0,387$ ,  $p=0,008$ ) arasında düşük dereceli ve negatif ilişki vardı (Tablo 4.13). N-KF'li çocuklarda istirahat atım hacmi ile FVC ( $r=0,570$ ,  $p<0,001$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r=0,563$ ,  $p<0,001$ ), PEF ( $\rho=0,443$ ,  $p=0,002$ ), FEF%<sub>25-75</sub> ( $\rho=0,427$ ,  $p=0,003$ ) arasında orta dereceli ve pozitif korelasyon vardı (Tablo 4.13). N-KF'li çocuklarda PWV ile KH<sub>istirahat</sub> ( $r=-0,368$ ,  $p=0,012$ ) arasında düşük dereceli ve negatif; VO<sub>2</sub>/KH<sub>zirve</sub> ( $\rho=0,365$ ,  $p=0,013$ ) arasında düşük dereceli ve pozitif; VO<sub>2</sub>zirve ( $r=0,431$ ,  $p=0,003$ ), VE<sub>zirve</sub> ( $r=0,430$ ,  $p=0,003$ ), VCO<sub>2</sub>zirve ( $r=0,426$ ,  $p=0,003$ ), W<sub>zirve</sub> ( $\rho=0,451$ ,  $p=0,002$ ), egzersiz süresi ( $r=0,429$ ,  $p=0,003$ ) arasında orta dereceli ve pozitif korelasyon vardı (Tablo 4.13). N-KF'li çocuklarda Alx ile VO<sub>2</sub>/KH<sub>zirve</sub> ( $\rho=-0,312$ ,  $p=0,035$ ) arasında düşük dereceli ve negatif; W<sub>zirve</sub> ( $\rho=-0,401$ ,  $p=0,006$ ) arasında orta dereceli ve negatif ilişki bulunmaktaydı (Tablo 4.13). N-KF'li çocuklarda Alx@75 ile KH<sub>istirahat</sub> ( $r=0,665$ ,  $p<0,001$ ) arasında yüksek dereceli ve pozitif; VO<sub>2</sub>/KH<sub>zirve</sub> ( $\rho=-0,609$ ,  $p<0,001$ ) arasında yüksek dereceli ve negatif; KH<sub>toparlanma</sub> ( $r=-0,319$ ,  $p=0,031$ ), VO<sub>2</sub>@AE ( $\rho=-0,305$ ,  $p=0,041$ ), arasında düşük dereceli ve negatif; VO<sub>2</sub>zirve ( $r=-0,479$ ,  $p=0,001$ ), VE<sub>zirve</sub> ( $r=-0,431$ ,  $p=0,003$ ), VCO<sub>2</sub>zirve ( $r=-0,466$ ,  $p=0,001$ ), VT<sub>zirve</sub> ( $r=-0,463$ ,  $p=0,001$ ), W<sub>zirve</sub> ( $\rho=-0,578$ ,  $p<0,001$ ), egzersiz süresi ( $r=-0,489$ ,  $p=0,001$ ) arasında orta dereceli ve negatif ilişki vardı (Tablo 4.13). N-KF'li çocuklarda santral nabız basıncı ile KH<sub>istirahat</sub> ( $r=-0,344$ ,  $p=0,019$ ) arasında düşük dereceli ve negatif; VO<sub>2</sub>/KH<sub>zirve</sub> ( $\rho=0,311$ ,  $p=0,035$ ), VE<sub>zirve</sub> ( $r=0,343$ ,  $p=0,019$ ), VCO<sub>2</sub>zirve ( $r=0,389$ ,  $p=0,008$ ), W<sub>zirve</sub> ( $\rho=0,367$ ,  $p=0,012$ ) arasında düşük dereceli ve pozitif; VO<sub>2</sub>zirve ( $r=0,448$ ,  $p=0,002$ ), egzersiz süresi

( $r=0,434$ ,  $p=0,003$ ) arasında orta dereceli ve pozitif korelasyon vardı (Tablo 4.13). N-KF'li çocuklarda istirahat kalp hızı ile  $VO_2/KH_{zirve}$  ( $\rho=-0,553$ ,  $p<0,001$ ),  $VO_{2zirve}$  ( $r=-0,443$ ,  $p=0,002$ ),  $VCO_{2zirve}$  ( $r=-0,426$ ,  $p=0,003$ ),  $VT_{zirve}$  ( $r=-0,476$ ,  $p=0,001$ ),  $W_{zirve}$  ( $\rho=-0,485$ ,  $p=0,001$ ) egzersiz süresi ( $r=-0,468$ ,  $p=0,001$ ) arasında orta dereceli ve negatif;  $VO_2@AE$  ( $\rho=-0,300$ ,  $p=0,045$ ),  $VE_{zirve}$  ( $r=-0,378$ ,  $p=0,010$ ) arasında düşük dereceli ve negatif korelasyon bulunmaktaydı (Tablo 4.13). N-KF'li çocuklarda istirahat atım hacmi ile  $KH_{istirahat}$  ( $r=-0,711$ ,  $p<0,001$ ), arasında yüksek dereceli ve negatif;  $VO_2/KH_{zirve}$  ( $\rho=0,589$ ,  $p<0,001$ ),  $VO_{2zirve}$  ( $r=0,487$ ,  $p=0,001$ ),  $VE_{zirve}$  ( $r=0,408$ ,  $p=0,005$ ),  $VCO_{2zirve}$  ( $r=0,473$ ,  $p=0,001$ ),  $VT_{zirve}$  ( $r=0,492$ ,  $p=0,001$ ),  $W_{zirve}$  ( $\rho=0,581$ ,  $p<0,001$ ) arasında orta dereceli ve pozitif;  $KH_{toparlanma}$  ( $r=0,319$ ,  $p=0,031$ ),  $VO_2@AE$  ( $\rho=0,360$ ,  $p=0,015$ ) arasında düşük dereceli ve pozitif; egzersiz süresi ( $r=0,603$ ,  $p<0,001$ ) arasında yüksek dereceli ve pozitif ilişki vardı (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** N-KF'li çocuklarda arteriyel sertlik ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ilişkisi.

Değişken	N-KF (n=46)											
	PWV (m/sn)		Alx (%)		Alx@75 (%)		Santral nabız basıncı (mmHg)		İstirahat kalp hızı (L/dk)		İstirahat atım hacmi (mL)	
	r/rho	p	r/rho	p	r/rho	p	r/rho	p	r/rho	p	r/rho	p
Solunum fonksiyon testi												
FVC (L)	0,406	<b>0,005<sup>¶</sup></b>	-0,252	0,091	-0,509	<b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b>	0,383	<b>0,009<sup>¶</sup></b>	-0,514	<b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b>	0,570	<b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b>
FEV <sub>1</sub> (L)	0,388	<b>0,008<sup>¶</sup></b>	-0,204	0,174	-0,508	<b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b>	0,327	<b>0,027<sup>¶</sup></b>	-0,565	<b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b>	0,563	<b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b>
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	-0,023	0,881	0,089	0,557	-0,056	0,712	-0,140	0,353	-0,166	0,271	0,018	0,903
PEF (L/sn)	0,347	<b>0,018<sup>§</sup></b>	-0,088	0,562	-0,381	<b>0,009<sup>§</sup></b>	0,205	0,172	-0,411	<b>0,004<sup>§</sup></b>	0,443	<b>0,002<sup>§</sup></b>
FEF <sub>%25-75</sub> (L)	0,313	<b>0,034<sup>§</sup></b>	0,011	0,944	-0,307	<b>0,038<sup>§</sup></b>	0,179	0,233	-0,387	<b>0,008<sup>§</sup></b>	0,427	<b>0,003<sup>§</sup></b>
Egzersiz kapasitesi												
KH <sub>istirahat</sub> (atım/dk)	-0,368	<b>0,012<sup>¶</sup></b>	0,269	0,071	0,665	<b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b>	-0,344	<b>0,019<sup>¶</sup></b>	0,754	<b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b>	-0,711	<b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b>
KH <sub>zirve</sub> (atım/dk)	0,025	0,869	-0,053	0,728	0,220	0,143	-0,074	0,626	0,364	<b>0,013<sup>¶</sup></b>	-0,246	0,099
%KH <sub>zirve</sub>	0,025	0,869	-0,053	0,728	0,220	0,143	-0,074	0,626	0,364	<b>0,013<sup>¶</sup></b>	-0,246	0,099
VO <sub>2</sub> /KH <sub>zirve</sub> (mL/atım)	0,365	<b>0,013<sup>§</sup></b>	-0,312	<b>0,035<sup>§</sup></b>	-0,609	<b>&lt;0,001<sup>§</sup></b>	0,311	<b>0,035<sup>§</sup></b>	-0,553	<b>&lt;0,001<sup>§</sup></b>	0,589	<b>&lt;0,001<sup>§</sup></b>
KH <sub>toparlama</sub> (atım/dk)	0,217	0,148	-0,138	0,361	-0,319	<b>0,031<sup>¶</sup></b>	0,070	0,644	-0,352	<b>0,016<sup>¶</sup></b>	0,319	<b>0,031<sup>¶</sup></b>
VO <sub>2</sub> zirve (mL/dk)	0,431	<b>0,003<sup>¶</sup></b>	-0,278	0,061	-0,479	<b>0,001<sup>¶</sup></b>	0,448	<b>0,002<sup>¶</sup></b>	-0,443	<b>0,002<sup>¶</sup></b>	0,487	<b>0,001<sup>¶</sup></b>
VO <sub>2</sub> zirve (mL/dk/kg)	0,132	0,381	-0,169	0,262	-0,187	0,213	0,232	0,121	-0,098	0,516	0,162	0,281
%VO <sub>2</sub> zirve (%)	0,150	0,321	0,036	0,811	0,000	0,999	0,194	0,197	0,014	0,926	0,005	0,975
VO <sub>2</sub> @AE (mL/dk)*	0,167	0,274	-0,070	0,647	-0,305	<b>0,041<sup>§</sup></b>	0,178	0,243	-0,300	<b>0,045<sup>§</sup></b>	0,360	<b>0,015<sup>§</sup></b>
VE <sub>zirve</sub> (L/dk)	0,430	<b>0,003<sup>¶</sup></b>	-0,251	0,093	-0,431	<b>0,003<sup>¶</sup></b>	0,343	<b>0,019<sup>¶</sup></b>	-0,378	<b>0,010<sup>¶</sup></b>	0,408	<b>0,005<sup>¶</sup></b>
RER <sub>zirve</sub>	0,101	0,503	-0,094	0,533	-0,174	0,246	-0,018	0,908	-0,182	0,226	0,180	0,232
VE/VCO <sub>2</sub> zirve	-0,067	0,658	0,113	0,456	0,098	0,517	-0,185	0,218	0,132	0,381	-0,177	0,241
VE/VO <sub>2</sub> zirve	0,098	0,515	0,095	0,530	0,103	0,496	-0,167	0,268	0,097	0,520	-0,082	0,588
VCO <sub>2</sub> zirve (mL/dk)	0,426	<b>0,003<sup>¶</sup></b>	-0,283	0,056	-0,466	<b>0,001<sup>¶</sup></b>	0,389	<b>0,008<sup>¶</sup></b>	-0,426	<b>0,003<sup>¶</sup></b>	0,473	<b>0,001<sup>¶</sup></b>
VT <sub>zirve</sub> (L(btps))	0,282	0,057	-0,189	0,208	-0,463	<b>0,001<sup>¶</sup></b>	0,244	0,102	-0,476	<b>0,001<sup>¶</sup></b>	0,492	<b>0,001<sup>¶</sup></b>
SpO <sub>2</sub> zirve (%)	-0,095	0,529	0,153	0,311	0,085	0,575	-0,019	0,900	0,025	0,872	-0,051	0,735
W <sub>zirve</sub> (Watt)	0,451	<b>0,002<sup>§</sup></b>	-0,401	<b>0,006<sup>§</sup></b>	-0,578	<b>&lt;0,001<sup>§</sup></b>	0,367	<b>0,012<sup>§</sup></b>	-0,485	<b>0,001<sup>§</sup></b>	0,581	<b>&lt;0,001<sup>§</sup></b>
Egzersiz test süresi (sn)	0,429	<b>0,003<sup>¶</sup></b>	-0,274	0,065	-0,489	<b>0,001<sup>¶</sup></b>	0,434	<b>0,003<sup>¶</sup></b>	-0,468	<b>0,001<sup>¶</sup></b>	0,603	<b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b>

<sup>¶</sup>Pearson Korelasyon katsayısı (r), <sup>§</sup>Spearman Korelasyon katsayısı (rho). N-KF: Obstrüksiyonu Olmayan Kistik Fibrozis, PWV: Nabız Dalga Hızı, Alx: Agüemantasyon İndeksi, Alx@75: 75 atım/dakika Kalp Atım Hızına Normalize Edilmiş Augmentasyon İndeksi, KH: Kalp Hızı, FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV<sub>1</sub>: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Voltümü, FEV<sub>1</sub>/FVC: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Voltümünün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı, PEF: Tepe Akım Hızı, FEF<sub>%25-75</sub>: Zorlu Ekspiratuar Akımın % 25-75'i Akım Hızı Değeri, KH: Kalp Hızı, VO<sub>2</sub>/KH: O<sub>2</sub> Nabız, VO<sub>2</sub>: Oksijen Tüketimi, VO<sub>2</sub>@AE: Anaerobik Eşik Oksijen Tüketimi, VE: Dakika Ventilasyonu, RER: Solunum Değişim Oranı, VE/VCO<sub>2</sub>: CO<sub>2</sub> için Hesaplanan Ventilatur Eşitlik, VE/VO<sub>2</sub>: O<sub>2</sub> için Hesaplanan Ventilatur Eşitlik, VCO<sub>2</sub>: Karbondioksit Üretimi, VT: Tidal Volüm, SpO<sub>2</sub>: Oksijen Satürasyonu, W: İş yükü, \*n=45.

## 5. TARTIŞMA

Farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda endotelial fonksiyonlar ve arteryel sertlik düzeyinin karşılaştırılması ve egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin belirlenmesini amaçlayan çalışmamızın sonucunda, makrovasküler özelliklerden  $Alx@75$  ve istirahat kalp hızı O-KF grubunda N-KF grubuna göre yüksek; istirahat atım hacmi ise, daha düşük bulundu. Ayrıca, bu iki grupta endotelial fonksiyon özelliklerinin benzer olduğunu gösterdik. Bu sonuçlar, KFTR ekspresyonu ve otonomik disfonksiyondan kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda, O-KF ve N-KF'li çocuklarda endotelial fonksiyon, solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili değildi. O-KF ve N-KF'li daha genç bireylerden oluşması nedeni ile solunum fonksiyonları ile korelasyon ortaya çıkmamış olabilir. Ayrıca,  $delF508$  mutasyonunun genel popülasyona göre az olması, şiddetli obstrüksiyonu olan KF'li çocukların çalışmamıza dahil edilmemesi, endotelial fonksiyon ve egzersiz kapasitesi arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Çalışmamızda, O-KF ve N-KF'li çocuklarda arteryel sertlik, solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi (kardiyovasküler, metabolik, ventilatuar ve gaz değişimi parametreleri) ile ilişkiliydi. Bu çalışma, farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda biyokimyasal belirteçlerle endotelial fonksiyonu, osilometrik cihazla arteryel sertliği değerlendiren, KF'li çocuklarda arteryel sertlik ve endotelial fonksiyonların egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin araştıran ilk çalışmadır.

### Demografik ve Fiziksel Özellikler

Çalışmamızda O-KF ve N-KF'li çocukların yaşı benzerdi. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde Meer ve ark., hafif ile orta şiddetli KF'li çocuklar karşılaştırıldığında, yaşlarının benzer olduğunu göstermiştir (54). Benzer şekilde O-KF'li ve N-KF'li çocukların cinsiyet ve boy değerlerinin ise, benzer olduğunu gösterdik. KF'li çocuklarda cinsiyet ve boy değerleri sağlıklı çocuklar ile benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (12-15).

Çalışmamızda O-KF'li 4 çocukta ( $n=4$ ,  $delF508$  homozigot)  $delF508$ , 10 çocukta diğer mutasyonlar; N-KF'li 17 çocukta ( $n=6$ ,  $delF508$  homozigot)  $delF508$ , 29 çocukta diğer mutasyon türleri vardı. O-KF ve N-KF'li çocuklarda mutasyonların dağılımı açısından fark yoktu. KF'li ve sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada, KF'li

(n=44) çocukların %36,4'ünde delF508 homozigot ve %50'sinde delF508 heterozigot mutasyonu gösterilmiştir (18). Poore ve ark., KF'li ve sağlıklı çocuklarda yaptıkları çalışmada, 30 KF'li çocuğun % 67'sinde delF508 homozigot bildirilmiştir (12). KF'li ve sağlıklı çocuklarda yapılan başka bir çalışmada Öztürk ve ark., KF'li (n=44) çocuklarda delF058 mutasyonu açısından yedi çocukta del508 homozigot, 13 çocukta del 508 heterozigot ve 24 çocukta diğer mutasyonları göstermiştir (15). Eising ve ark., KF'li (n=33) ve sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada, KF'li 31 çocukta minimal KFTR fonksiyonuna sahip mutasyonlar (sınıf I, II veya III) ve bunlardan 26'sında homozigot delF508 mutasyonu olduğu bildirilmiştir (13). Öztürk ve ark.'nın diğer çalışmasında ise, 37 KF'li çocukta delF058 mutasyonu açısından 10 çocuk del508 homozigot, sekiz çocuk del 508 heterozigot ve dokuz çocuk diğer mutasyona sahip olduğu ifade edilmiştir (16). KF'li hafif-orta dereceli akciğer hastalığı olan (n=54) erişkin bireylere göre şiddetli akciğer hastalığı (n=48) olan KF'li erişkin bireylerde KFTR delF508 mutasyonu açısından daha yüksek homozigotluk sıklığına, daha uzun hastalık süresine sahip olduğu gösterilmiştir (184). KF hastalığı, günümüzde semptomların ortaya çıkması beklenmeden, yenidoğan döneminde yapılan taramalar sayesinde erken evrede teşhis edilebilmektedir (185).

Çalışmamızdaki O-KF'li çocukların kan parametrelerinden kolesterol ve LDL değerleri N-KF'li çocuklara göre daha düşük; diğer kan parametreleri (CRP, HDL, trigliserid, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit) benzer görüldü. Literatürde KF'li çocuklarda sağlıklı kontrol grubu ve diğer ile karşılaştırıldığında kan parametreleri ile ilgili farklı çalışma sonuçları mevcuttur (12, 15, 17, 18). Öztürk ve ark.'nın çalışmasında, KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında, HDL, kolesterol, LDL düzeyleri düşük; trigliserid düzeyi ise, yüksek bulunmuştur (15). Ververs ve ark., KF'li çocuklarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, düşük HDL ve kolesterol olduğunu göstermiştir (17). VKİ ve LDL, arteryel sertleşmeden ziyade arteryel duvar kalınlaşmasını öngördüğü belirtilmiştir (17). Kreslova ve ark.'nın çalışmasında, KF'li çocuklarda HDL, kolesterol, LDL seviyeleri sağlıklı çocuklara göre daha düşük; trigliserid düzeyi benzer ve CRP seviyeleri ise, daha yüksek bulunmuştur (18). KF'li çocuklarda kronik ilerleyici enfeksiyöz olmayan inflamasyona bağlı peroksitatif stresin neden olabileceği önemli lipoprotein anormallikleri gösterilmiştir (18). KF'li çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre daha

düşük HDL düzeyleri, KF'de aterogenez için önemli bir risk faktörü olarak kabul edildiği belirtilmiştir (18). Poore ve ark., KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında HDL ve kolesterolün daha düşük; CRP'nin ise, daha yüksek olduğunu göstermiştir (12). Belirtilen çalışmada, LDL, trigliserid, hemoglobin ve hematokrit seviyeleri benzer bulunmuştur (12). Oksidatif stres, kronik inflamasyon ve KFİD, KF'li bireylerde kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörleridir; buna karşın hiperkolesterolemi, obezite ve hipertansiyon gibi geleneksel risk faktörlerinin yokluğunun koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (107). Ekzokrin pankreatik yetmezliğe bağlı yağ malabsorpsiyonu nedeni ile KF'de beslenme eksiklikleri belirgindir (3). Bu nedenle, obezite, yüksek lipid seviyeleri, ileri yaş gibi genel popülasyondaki kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, KF popülasyonunda çok daha az yaygındır (3). Çalışmamızda KF'li çocuklarda HDL, kolesterol, LDL, trigliserid değerleri 5-17 yıl aralığındaki sağlıklı çocukların referans değerleri ile benzerlik göstermekteydi (186). Bu durum bizim çalışmamızda iki grubun lipid profili açısından benzerliklerin olmasını açıklayabilir. Ayrıca, literatürdeki diğer çalışmalar KF'li çocuklarda farklı lipid profil düzeylerine ait bir açıklama getirmemiştir (12, 15, 17, 18). Çok düşük (<0,5 mg/L) ve çok yüksek (>10 mg/L) hsCRP seviyelerinin, kardiyovasküler risk hakkında önemli prognostik bilgiler sağladığı belirtilmiştir (187). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri/Amerikan Kalp Derneği (The Centers for Disease Control and Prevention/American Heart Association-CDC/AHA) kılavuzları tarafından belirlenen klinik kesme noktalarına göre gelecekteki kardiyovasküler olayların ham ve Framingham Risk Skoruna göre göreceli risklerini bakıldığında, CRP düzeylerin 1 ile <3 mg/L arasında olanların kaba göreceli riski 1,7 (95% CI, 1,4 ile 2,2) olarak bulunmuştur (187). Çalışmamızda CRP düzeyleri O-KF grubunda 3,6 mg/L ve N-KF grubunda 2,4 mg/L değerleri idi. Bu değerler gelecekteki kardiyovasküler hastalıklar için N-KF grubundaki çocuklar için düşük göreceli risk puanını temsil etmektedir.

### **Solunum Fonksiyonları**

Çalışmamızda KF'li çocuklar akciğer fonksiyon düzeylerine göre sınıflandırıldı ve bu sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır (154). Çalışmamızda spirometre ile değerlendirilen solunum fonksiyonları N-KF'li çocuklara göre O-KF'li

çocuklarda daha düşük idi. Literatürde KF'li çocuklarda solunum fonksiyonlarının bizim çalışmamızdaki değerlere göre daha düşük veya benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (12-16). KF'li çocuklarda FEV<sub>1</sub> başlangıç değeri, zaman içindeki düşüş oranı ve son değer mortalitenin önemli öngörücüleri olduğu bildirilmiştir (70). Akciğer fonksiyonu ile mortalite ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki göz önüne alındığında, risk faktörleri ve akciğer fonksiyonunda azalmayı anlamak KF'yi bir hastalık olarak anlamamızı sağlamaktadır (188). Çocukluk çağında başlayan ve zamanla ilerleyebilen akciğer fonksiyon bozukluklarının, düzenli spirometrik değerlendirmelerle izlenmesi kritik öneme sahiptir.

### **Vücut Kompozisyonu**

Çalışmamızda, çocukların fiziksel gelişim durumlarını gösteren vücut ağırlığı ve VKİ değerleri, O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre daha düşük bulundu. Klijn ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, KF'li hafif düzey obstrüksiyonu olan ve orta düzey obstrüksiyonu olan KF'li çocuklar arasında vücut ağırlığı açısından anlamlı fark olmadığı; VKİ değeri ise, orta düzey obstrüksiyonu olan KF'li çocuklarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (50). Öztürk ve ark., KF'li çocuklarda, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında vücut ağırlığı ve VKİ değerinin daha düşük olduğunu göstermiştir (15). Arıkan ve ark.'nın yaptıkları çalışma sonucunda ise, KF'li çocuklarda vücut ağırlığı ve VKİ'nin sağlıklı yaşlılarına göre daha düşük bulunmuştur (53). VKİ değeri  $\geq$  % 50'yi hedeflemenin faydalı olduğu belirtilmektedir; BMI-Z skoru  $\geq$  0 olduğunda normal akciğer fonksiyonuna sahip olma olasılığının yüksek olduğu gösterilmektedir (48). Çocukluk döneminde görülen kronik solunum hastalıkları ve kistik fibrozis, büyüme ve gelişmeyi sağlıklı yaşlılarına göre olumsuz etkileyebileceğinden, bu çocuklarda vücut kompozisyonu ve gelişimin düzenli olarak izlenmesi önem taşır (184).

Vücut kompozisyonunun deri kıvrım kalınlığı yöntemi ile değerlendirildiği çalışmamızda, O-KF'li çocukların vücut yağ yüzdesi değerleri N-KF'li çocuklara göre daha düşük; yağsız vücut ağırlığı ise, O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre daha düşük olma eğilimindeydi. Literatürde, vücut kompozisyonunu farklı akciğer fonksiyon seviyelerine sahip KF'li çocuklarda (50, 54) araştıran ve sağlıklı çocuklarla (12, 54) karşılaştırılan çalışmalar mevcuttur. Poore ve ark.'nın çalışmasında, 15 KF'li

ve 15 sağlıklı çocukta vücut kompozisyonu çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi kullanılarak belirlenmiştir (12). Bizim çalışmamıza benzer şekilde, KF'li ve sağlıklı çocuklar arasında yağsız vücut ağırlığında bir fark ortaya koymazken, KF'li çocuklara göre sağlıklı çocukların daha fazla yağ kütesine sahip olduğu gösterilmiştir (12). Klijn ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, yağsız vücut ağırlığı açlık durumunda biyoelektrik empedans teknikleri kullanılarak belirlenmiştir (50). Yağsız vücut ağırlığı hafif ve orta düzey obstrüksiyonu olan 39 KF'li çocukta benzer bulunmuştur (50). Bu sonuçlar, çalışmamızın sonuçları ile benzerdir. Başka bir çalışmada Meer ve ark., yağsız vücut ağırlığı deri kıvrım kalınlığını ölçerek hesaplamıştır (54). Araştırmada, orta seviye semptomlar gösteren KF'li çocukların hafif semptomlar gösteren KF'li ve sağlıklı çocuklara göre yağsız vücut ağırlığı daha düşük bulunmuştur. Hafif semptomlar gösteren KF'li ve sağlıklı çocukların yağsız vücut ağırlığı ise, benzerdir (54). Yapılan başka bir çalışmada Bravo ve ark., 5-18 yıl aralığında KF'li çocukların yağ kütesi ve yağsız vücut ağırlığı değerlerini çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ile ölçülmüştür (189). Çoğunlukla normal akciğer fonksiyonuna sahip KF'li çocuklarda yüksek yağsız vücut ağırlığı değerleri olduğu gösterilmiştir (189). Literatürde yer alan bir derlemede, yağsız vücut ağırlığının azalmasının, KF'li çocuklarda akciğer fonksiyonu düşüklüğü ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (190). Çalışmamızda normale yakın akciğer fonksiyonları gösteren KF'li çocukların olması gruplar arasında farkın görülmemesine neden olabilir. Yağsız vücut ağırlığı, VKİ değeri ile karşılaştırıldığında, KF'li çocuklarda solunum fonksiyon ve beslenme durumunun daha iyi bir göstergesi gibi görüldüğü belirtilmiştir (190). Normal VKİ değerine sahip KF'li çocukların yağsız vücut ağırlığında azalma olabileceği belirtilmiştir ve bu da gerçek beslenme durumlarının ve dolayısıyla solunum fonksiyonlarının yanlış tanımlanmasına neden olabilmektedir (190). KF'li çocuklarda vücut kompozisyonunu farklı yöntemlerle değerlendiren çalışmalar arasında büyük farklılıklar vardır (191).

De Meer ve ark., egzersiz programından sonra beslenme yetersizliği olan KF'li çocuklarda deri kıvrımı ölçümü ile yağsız vücut ağırlığındaki değişikliklerini değerlendiren araştırmasında, hastalığın şiddetine bakılmaksızın bu tekniğin yağsız vücut ağırlığındaki değişiklikleri tespit etmek için uygulanabilir olduğunu belirtmiştir (192). Deri kıvrım kalınlığı ölçümü ile yapılan başka bir çalışmada, tüm beslenme durumu ölçümlerinin KF'li çocuk ve ergenlerin solunum fonksiyonlar ile doğrudan

ilişkili olduğunu ve vücut kompozisyonu ölçümlerinin, beslenme eksikliklerinin daha erken tespit edilmesini sağladığını bildirmiştir (193). Çalışmamızda deri kıvrım kalınlığı ölçüm yöntemi kullanıldı. Çalışmamız ergenlik dönemi yaş aralığını da kapsamaktaydı. Ergenlik döneminde erkek ve kızlarda boy uzaması ve vücut ağırlığında artış hızlanır ve bu süreçte, cinsiyete özgü vücut kompozisyonu farklılıkları daha belirgin hale geldiği için (39), ergenlik bireylerde vücut kompozisyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Bu durum vücut yağ yüzdesinde oluşan farkı açıklayabilir. KF'li çocukların fiziksel aktivitelerinde azalma da yağsız vücut ağırlığında farklılığa yol açmış olabilir (52). Türkiye'deki sağlıklı çocukların (yaş=13 yıl) yağsız vücut ağırlığı kızlar için  $36,60 \pm 4,89$  kg ve erkekler için  $39,89 \pm 6,79$  kg'dır (194). Daha yüksek yağsız vücut kütlelerine sahip olmak genç bireylerin kardiyovasküler sağlığını olumlu yönde etkileyebilir (195). Yağsız vücut ağırlığı ve VKİ ölçümleri KF'li çocukların beslenme durumunun değerlendirilmesinden daha kapsamlı bir bilgi sağlayabileceğinden objektif ölçüm yöntemleri ile ileriki çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

### **Solunum Kas Kuvveti**

Çalışmamızda MİP ve MEP ölçümleri ile kaydedilen solunum kas kuvvetinin O-KF ve NK-KF'li çocuklarda benzer olduğu belirlendi. KF'de solunum kas kuvveti ile ilgili literatür derlemesinde, çocukların normal veya beklenenin üzerinde maksimal solunum basıncı değerleri olduğu gösterilmiştir (196). Belirtilen bulguların çoğunlukla, kronik obstrüktif hastalık ve öksürüğün bir sonucu olarak artan iş ve ventilasyon talebine bağlı olduğu bildirilmiştir (196). KF'li ve sağlıklı çocuklarda solunum kas kuvvetinde farklı sonuçların olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (53, 197, 198). Arıkan ve ark.'nın çalışmasında yaş aralığı 7-25 yıl olan 19 KF'li çocuk ve 20 sağlıklı bireyde solunum kas kuvveti taşınabilir elektronik ağız basıncı cihazı kullanılarak ölçülmüştür; çalışmada MİP ve MEP değerleri kaydedilmiştir (53). Çalışmanın sonucunda, KF'li çocuklarda solunum kas kuvveti değerleri, sağlıklı bireylerin değerlerine benzerlik göstermiştir (53). Dassios ve ark. çalışmalarında ise, 140 çocuk KF ve 140 sağlıklı çocukta MİP ve MEP değerleri karşılaştırıldığında, KF'li çocukların sağlıklı çocuklara göre solunum kas kuvveti değerlerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (197). Vendruscilo ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 34 KF'li

çocukta MİP değerinin aynı yaştaki 68 sağlıklı yaşlılarına göre yüksek olduğu belirlenmiştir (198). Başka bir çalışmada, Sovtic ve ark., yaşları 8-33 yıl aralığında hafif ve orta şiddette akciğer hastalığı olan 69 KF'li çocuk ve erişkinde (33 kadın, 36 erkek) solunum kas kuvveti taşınabilir bir ağız basınç ölçeri kullanılarak değerlendirilmiştir (199). Belirtilen çalışmada, cinsiyete göre MİP ve MEP değerlerinin iki grupta benzer olduğu gösterilmiştir (199). Çalışmamızda literatürü destekleyecek şekilde solunum kas kuvveti O-KF ile N-KF'li çocuklarda benzer bulundu. KF'li çocukların FEV<sub>1</sub> >% 40 olan ve son üç ay içinde alevlenme geçirmemiş olmaları iki grup arasında fark olmayışının bir sebebi sayılabilir. Ayrıca, literatürde bizim çalışmamıza göre solunum fonksiyonları daha düşük olan KF'li çocuklarda daha yüksek MİP ve MEP değerleri gösterilmiştir (53, 199). Daha geniş bir obstrüksiyon sınırındaki KF'li çocuk ve adolesanların dahil edilmesi ile daha büyük örneklemelerden oluşan çalışmalara ihtiyaç olduğu ve solunum kas kuvvetinin daha detaylı olarak araştırılması önerilebilir.

### **Periferal Kas Kuvveti**

Çalışmamızda, omuz abduktör ve diz ekstansörleri kas kuvveti değerleri O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre düşüktü. El kavrama kuvvetinin ise, iki grupta benzer olduğu belirlendi. Farklı akciğer fonksiyon düzeylerine sahip KF'li çocuklarda omuz abduktörleri ve quadriseps femorisi değerlendiren bir çalışma bulunmaktadır (50). Literatürde, KF'li çocuklarda periferal kas kuvvetini el tipi dinamometre ile değerlendirilen çalışmalar bulunmaktadır (53, 54, 200). Bir çalışmada, KF'li çocuklarda periferal izometrik kas kuvveti dominant olmayan taraf el tipi dinamometre ile değerlendirilmiştir (50). Orta düzey obstrüksiyonu olan KF'li çocuklarda, hafif düzey obstrüksiyonu olan KF'li çocuklara göre omuz abduktör kas kuvvetinin daha düşük; diz ekstansör kas kuvvetinin ise, benzer olduğu bulunmuştur (50). Arıkan ve ark.'nın çalışmasının sonucunda, 19 KF'li çocukta omuz abduktör ve quadriseps kas kuvvetinin 20 sağlıklı çocuğa göre daha düşük bulunmuştur (53). De Meer ve ark., toplam maksimal kas kuvveti olarak hesaplanan periferal kas kuvvetinin (omuz abduktör, dirsek fleksör, el bileği ekstansör, kalça ve diz ekstansör, ayak bileği dorsi fleksör) hafif ve orta düzeyli KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha düşük bulunmuştur (54). Çalışmamıza benzer yaş grubunda olan KF'li çocuklarda periferal kas

kuvvetini değerlendiren Ozipek ve ark.'nın araştırmasında, KF'li çocuklarda omuz abdunktör ve diz ekstansör kas kuvvetinin sağlıklı çocuk ve ergenlere göre daha düşük gösterilmiştir (200). Genel kas kuvvetinin bir ölçütü olan el kavrama kuvveti, yaşlanmanın bir biyobelirteci olarak kabul edilir (201). Beslenme ve Diyetetik Akademisi ve Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği, el kavrama kuvvetini çocuklarda yetersiz beslenmenin bir göstergesi olduğunu belirtmiştir (202). Çalışmamıza benzer şekilde, KF'li çocuklar ile sağlıklı bireylerde el kavrama kuvvetinde fark gösterilmemiştir (53). Yapılan başka bir çalışmada KF, primer siliyer diskinezi ve sağlıklı çocuklarda farklı yoğunluklu egzersizlerden sonra kas biyoenerjetik metabolizmasını manyetik rezonans spektroskopisi ile incelenmiştir (203). Kas metabolizmasında bazı bozuklukların olduğu ve solunum hastalıklarının da kas fonksiyonları üzerinde spesifik olmayan etkiler yaratabileceği ifade edilmiştir (203). KFTR insan iskelet kasında da eksprese edilmektedir (204). KFTR gen mutasyonları iyon yönetiminde değişikliklere ve oksidatif fosforilasyonda azalmalara neden olduğu ve bunun da O<sub>2</sub> alımı ve ekstraksiyonunda azalmaya yol açtığı ifade edilmiştir (65). Bu durum, kasın kasılma mekanizmasını etkileyerek iskelet kasında intirinsik etkilenime yol açabilir. Bu yüzden KF'li çocukların gelişimsel, hastalık seyri açısından erken dönemde kas kuvvetlerinin korunması ve geliştirilmesi için gerekli periferik kas değerlendirme ve egzersiz eğitiminin verilmesi etkili olabilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Endotelyal Fonksiyon Bozukluğu**

Çalışmamızda KF'li çocukların endotelyal fonksiyonları laboratuvarında kan analizi yapılarak değerlendirildi. Kardiyovasküler risk faktörleri olmayan (kardiyovasküler hastalık durumu, hipertansiyon, diyabet, pulmoner hipertansiyon, sigara kullanımı) KF'li bireyler havayolu obstrüksiyonu durumuna göre sınıflandırıldığında, O- KF ve N-KF'li çocuklarda benzer ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin, VEGF ve ET-1 düzeyleri olduğunu gösterdik. O-KF'li çocuklarda endotelyal belirteçlerinin artma eğiliminde olduğu görüldü.

Literatürde KF'li çocuklarda endotelyal fonksiyonları değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (12, 18, 113). KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında endotelyal fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir (12). Siahaniou ve

ark., KF'li çocuklarda plazma endotelin düzeylerinin, akciğer fonksiyonu bozulmamış olan grubun sağlıklı kontrollere göre akciğer fonksiyonu bozulmuş olan grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Akciğer fonksiyonu bozulmamış olan grup ve sağlıklı kontrol gruplarının değerleri birbirine benzer bulunmuştur (113). Poore ve ark., FMD testi ile girişimsel olmayan yöntemle endotelial fonksiyon değerlendirilmiştir (12). Kreslova ve ark., KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre endotelial fonksiyon bozukluğunu gösteren RHİ değerlerinin daha düşük olduğunu belirtmiştir (18). Belirtilen çalışmada, KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre endotelial fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinen biyobelirteçlerden yüksek duyarlı CRP, E-selektin ve VCAM-1 değerleri daha yüksek bulunmuştur (18). Bu bulgular KF'li bireylerde erken endotelial fonksiyon bozukluk riskinin arttığı hipotezini desteklemektedir (18).

Endotelial hücre adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1 ve sE-selektin) inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda, bunların vasküler yapılardan havayollarına alınmasında ve geçişinde ve havayolu inflamasyonunun gelişiminde rol oynar (205). Çalışmamızda, KF'li çocuklarda ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin değerleri, literatürde yer alan sağlıklı çocukların değerlerinden (206) daha düşüktü. Andrys ve ark., 11-15 yıl arası çocuklarda sICAM-1 değerinin 184,1-354,0 ng/mL olduğunu belirtmiştir (206). Belirtilen çalışmada, sVCAM-1 359,6-822,0 ng/mL ve incelenen 6-15 yıl aralığında sabit olduğu; sE-selektin değerinin, 11-15 yıl arası çocuklardan oluşan grupta 29,9-114,1 ng/mL olduğu gösterilmiştir (206).

Anjiyogenez doku hipoksisi tarafından uyarılır ve VEGF, inflamasyon ve doku hipoksisi tarafından indüklenen güçlü bir anjiyojenik faktördür (207). Çalışmamızda O-KF'li ve N-KF'li çocuklarda VEGF değeri, literatürdeki sağlıklı değerler ile karşılaştırıldığında (207) daha yüksek idi. Bir çalışmada, normal sağlıklı insanlarda ortalama VEGF seviyesinin 20-50 pg/mL olduğu bildirilmiştir (207). ET-1 akciğerler tarafından temizlendiğinden, fonksiyonel pulmoner vasküler kanalların kaybı ve dolayısıyla azalan endotelial yüzey alanı, akciğerin ET-1'i uzaklaştırma becerisinin azalmasına (113) ve dolaşımdaki ET-1 seviyelerinin artmasına katkıda bulunabilir. Çalışmamızda, KF'li çocuklarda ET-1 seviyelerinin literatürde yer alan normal değerlere (208) göre daha yüksek görülmektedir. Literatürde, 10-15 yıl arası sağlıklı çocuklarda ET-1'in normal değerinin  $12,9 \pm 2,2$  pg/mL olduğu gösterilmiştir (208).

Çalışmamızda O-KF ve N-KF'li çocukların benzer genotip ve CRP düzeyleri, endotelial fonksiyon açısından gruplar arası farkın görülmemesine yol açmış olabilir. Bulgularımızın ortaya çıkmasında yaşın nispeten genç olması (12), KF ile ilişkili diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi risk faktörlerinin olmaması (107), benzer kolonizasyon durumu (125) ve KF'li çocukların çoğunda nispeten korunmuş havayolu fonksiyonunun (209) etkili olabileceğini düşünüyoruz. KF'de ilerleyen yaş ve hastalık şiddeti ile birlikte endotelial fonksiyon bozukluğunun klinik görünümü ve öngörücü değerinin ve mekanistik faktörlerinin açıklığa kavuşturulması için boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

### **Arteriyel Sertlik**

Augmentasyon basıncı, dalga yansımalarının sistolik arter basıncına yaptığı katkının ölçüsüdür ve periferden merkeze gelen yansıyan dalganın ölçülmesiyle elde edilir (210). Çalışmamızda arteriyel sertlik parametrelerinden augmentasyon basıncı değeri O-KF ve N-KF'li çocuklarda birbirine benzerdi. Öztürk ve ark.'nın başka bir çalışmasında, tedavi öncesi-sonrası augmentasyon basıncı değerleri ölçülmüş ve değerler benzer bulunmuştur (16).

Literatürde farklı solunum fonksiyon düzeylerine sahip KF'li çocuklarda arteriyel sertliği değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda O-KF'li çocuklarda arteriyel sertlik parametrelerinden  $Alx@75$  değeri N-KF'li çocuklara göre daha yüksek bulduk. Çalışmamızda diğer arteriyel sertlik parametreleri ( $Alx$ , PWV, augmentasyon basıncı), hemodinamik parametreler (kardiyak debi, toplam vasküler direnç, kardiyak indeks) ve santral-periferel kan basıncı değerleri O-KF ve N-KF'li çocuklarda birbirine benzerdi. Çalışmamızda, O-KF'li çocuklarda hemodinamik parametrelerden istirahat kalp hızı değeri N-KF'li çocuklara göre daha yüksek; istirahat atım hacmi değeri düşük bulundu.

Çalışmamızda O-KF'li çocuklarda arteriyel sertlik parametrelerinden  $Alx@75$  değeri N-KF'li çocuklara göre daha yüksek;  $Alx$  değerini ise, O-KF'li ve N-KF'li çocuklarda benzer bulduk. KF'li çocuklarda  $Alx$ 'i girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır (15, 16). Öztürk ve ark.'nın KF'li ve sağlıklı çocuklarda arteriyel sertliği araştırdığı çalışmada brakial  $Alx$  değeri değerlendirilmiştir (15). Arteriyel sertlik, brakial arterin osilometrik yöntemle ölçen

cihaz kullanılarak değerlendirilmiştir (15). Çalışmaya yaş aralığı 3-18 yıl olan 44 KF'li ve 30 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir (15). KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre Alx değerinin arttığı gösterilmiştir (15). Öztürk ve ark., geleneksel risk faktörlerinin olmamasına rağmen KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre arteriyel sertlikte (Alx) artış göstermiştir (15). Öztürk ve ark., 3-18 yıl KF'li çocuklarda arteriyel sertliği (Alx) brakial arterin osilometrik yöntem ölçümü ile değerlendirmiştir (16). Belirtilen çalışmada, Alx değeri ölçülmüştür (16). Akut alevlenme tedavisi sonrası, Alx değerinde azalma göstermiştir (16). KF'deki sistemik inflamasyonun arteriyel sertlikte artışa neden olabileceğini; tekrarlayan alevlenmelerin kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceğini belirtmiştir (16). Literatürde, 10-18 yıl arası sağlıklı kız çocuklarında ortalama aortik Alx değeri % 10,5±6,7 ile % 4,7±4,3 ve sağlıklı erkeklerde ortalama aortik Alx değeri % 11,1±7,0 ile 8,1±5,1 olarak bildirilmiştir (211). Alx artışına ilişkin bulgumuz literatürle uyumludur (128). Alx değerindeki değişiklikler genç bireylerde (<50 yaş) daha belirgin olduğu belirtilmiştir (212). Çocukluk çağında kronik akciğer hastalığına rağmen arteriyel elastikiyetin korunmasından (15) dolayı arteriyel sertlik parametrelerinde Alx değerinde fark bulunmamış olabilir. Araştırmamızda Alx@75 değeri, literatürde 9-19 yıl aralığında olan sağlıklı çocuklarda bildirilen Alx@75 değerinden (213) daha yüksek idi. Alx değeri kalp hızından etkilendiğinden (214), düzeltilmiş değer olan Alx@75 değeri kullanıldı. Bu nedenle, kalp hızının etkisi ortadan kalktığı için çalışmamızda KF'li gruplar arasında bu fark görülmüş olabilir. Uzun vadeli klinik sonuçlarını belirlemek için bulgularımızın boylamsal çalışmalarla doğrulanması gerekir ve vasküler yaşlanmanın mümkün olan en erken aşamada tanımlanması önemlidir.

Çalışmamızda arteriyel sertlik parametrelerinden PWV değerini O-KF'li ve N-KF'li çocuklarda benzer bulduk. KF'li çocuklarda arteriyel sertliği (PWV) girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır (13-17). KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklara (13, 14) ve kontrol grubuna (17) göre arteriyel sertliğin arttığı ve benzer olduğu (15, 16) gösterilmiştir. Eising JB ve ark., KF'li ve sağlıklı çocuklarda arteriyel sertliğin bir ölçüsü olan aortik PWV girişimsel olmayan osilometrik cihaz kullanılarak dinlenme halinde ölçülmüştür (13). Çalışmaya yaş ortalamaları 8,5 yıl olan 33 KF'li ve 33 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir (13). Eising JB ve ark., çalışmanın sonucunda KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklar ile

karşılaştırıldığında aortik PWV değerlerinde artış göstermiştir (13). Belirtilen çalışmada, KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre genç yaşta arteryel sertlikte (PWV) artış ve sağ-sol ventrikül fonksiyonunda azalma belirtileri gösterdiği vurgulanmıştır (13). Buehler ve ark.'nın yaptığı çalışmada, KF'li ve sağlıklı çocuklarda karotis-femoral PWV değerleri ölçülmüştür (14). Belirtilen çalışmada, 31 çocuk KF (9,3-14,8 yıl) ve 48 sağlıklı çocuk (9,7-13,4 yıl) değerlendirilmiştir (14). KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre PWV değeri daha yüksek bulunmuştur (14). Buehler ve ark., KF'li çocuklarda sağlıklı gruba göre arteryel sertlikte (PWV) artış göstermiştir (14). Ververs ve ark.'nın çalışmasında, kronik rahatsızlığı (KF, juvenil idiyopatik artrit, obezite, düzeltilmiş aort koarktasyonu) ve kontrol grubu (düzeltilmiş atriyal septal defekti) olan 114 ergen (12-18 yıl) değerlendirilmiştir (17). Aortik PWV değerlendirmede kardiyovasküler manyetik rezonans kullanılmıştır (17). KF'li çocuklarda düzeltilmiş atriyal septal defekti olan kontrollere göre PWV daha yüksek bulunmuştur (17). Ververs ve ark., KF ve kronik rahatsızlığı olan (aort koarktasyonu, juvenil idiyopatik artrit, obezite) ergenlerde aort sertliği ve duvar kalınlığında artış görüldüğünü belirtmiştir (17). Yaş, kalp hızı ve diastolik kan basıncı, arteryel sertlik (PWV) için önemli öngörücüler olduğu bildirilmiştir (17). Öztürk ve ark., 3-18 yıl aralığında KF'li (n=44) ve sağlıklı (n=30) çocuklarda arteryel sertlik (brakiyal PWV) brakiyal arterin osilometrik yöntemle ölçen cihaz kullanılarak değerlendirilmiştir (15). PWV değeri KF'li ve sağlıklı çocuklar arasında farklılık göstermemiştir (15). Arterler erken vasküler yaşlanma aşamasında hala elastik kalabileceği için (215) PWV önemli ölçüde değişmeyebileceği ifade edilmiştir (15). Bu durum, PWV'nin KF'li çocuklarda neden artmadığını açıklayabilir ve daha fazla araştırma yapılması gerektiği bildirilmiştir (15). Öztürk ve ark., 3-18 yıl KF'li çocuklarda arteryel sertliği (PWV) brakiyal arterin osilometrik yöntem ölçümü ile değerlendirmiştir (16). Akut alevlenme tedavisi sonrası PWV'de değişiklik gözlenmemiştir (16). Yaşa bağlı değişiklikler >50 yaş bireylerde PWV'de ve <50 yaş bireylerde Alx değerinde daha belirgin olduğu için (216) KF'li çocuklarda yapılan çalışmada, tedaviden sonra PWV değerinde anlamlı bir değişiklik bulunmaması açıklanmıştır (16). Aortik PWV analizinin çocuklarda (10-18 yıl) normal değeri  $5,4\pm 0,7$  ile  $6,4\pm 0,5$  m/s olarak bulunmuştur (217). Sağlıklı Türk toplumunda (10-29 yıl) normal ortalama PWV referans değeri ise, 4,87 m/sn olarak belirtilmiştir (149). Çalışmamızda literatürdeki referans değerlerinden (149, 217) daha

düşük bir PWV değeri gözlemledik. İnsanlar yaşlandıkça arterlerin daha az elastik hale geldiği bilinmektedir (215). Erken vasküler yaşlanma sırasında arter elastikiyetini koruyabileceğinden PWV’de önemli bir değişiklik olmayabileceği bildirilmiştir (15). Aortik PWV’deki değişiklikler ise, >50 yaş bireylerde daha belirgin olduğu belirtilmiştir (212). Bu durum, KF’li çocuklarda PWV’de neden bir artış olmadığını açıklayabilir. KF’li çocukların FEV<sub>1</sub> %> 40, en az üç aydır akut alevlenme geçirmeyen çocukların dahil edilmesi, KFİD’in bulunmaması, CRP düzeylerinin ve del508 KFTR genotip mutasyonlarının gruplar arasında benzer olması arteriyel sertlik (PWV) düzeinde farklılık olmamasına neden olabilir. Ayrıca, çalışmamızda brakial arteriyel sertlik (PWV) değerlerinin ölçülmüş olmasından dolayı literatürde yer alan diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlarla farklı olması açıklanabilir.

Kardiyak debi, dakikada pompalanan kan miktarıdır ve kanın vücutta dolaşmasını sağlayan, beyine ve diğer hayati organlara kan akımını sağlayan mekanizmadır (218). Toplam vasküler direnç, kan damarlarında oluşan kan akımına karşı direnci gösterir ve ortalama arteriyel kan basıncının kardiyak çıktıya bölünmesi ile hesaplanır (219). Kardiyak indeks, vücut yüzey alanına göre normalize edilmiş bir kardiyak debi değeridir (220). Çalışmamızda, O-KF’li çocuklarda hemodinamik parametrelerden kardiyak debi, toplam vasküler direnç, kardiyak indeks değerleri O-KF ve N-KF’li çocuklarda birbirine benzerdi.

Çalışmamızda santral-periferel kan basıncı değerleri (sistolik-diastolik, ortalama arteriyel ve nabız basıncı) O-KF ve N-KF’li çocuklarda birbirine benzerdi. Öztürk ve ark., KF’li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre sistolik kan basıncı değerini daha düşük; diastolik kan basıncı değerini benzer bulmuştur (15). Eising JB ve ark.’nın çalışmasında, KF’li çocuklarda sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde fark olmadığı gösterilmiştir (13). Buehler ve ark.’nın yaptığı çalışmada, KF’li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre diastolik kan basıncı değeri daha yüksek; sistolik kan basıncı değeri açısından benzer bulunmuştur (14). Öztürk ve ark.’nın başka bir çalışmasında, tedavi öncesi-sonrası periferel-santral sistolik ve diastolik kan basıncı, nabız basıncı değerleri ölçülmüş ve değerler benzer bulunmuştur (16). Ververs ve ark.’nın yaptığı çalışmada, KF’li ergenler ve düzeltilmiş atriyal septal defekti olan kontroller arasında sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri farklılık göstermemiştir (17). Arteriyel sertliğin genel popülasyonda hipertansiyon

gelişiminden önce geldiği, buna katkıda bulunduğu tespit edilmiştir; arteryel sertliğin aracılık ettiği hemodinamik değişiklikler, hipertansiyon gelişiminde ve progresyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (221). Çalışmamızda KF'li çocuklarda da hipertansiyon gelişiminden önce arteryel sertliğin hemodinamik değişiklikleri erken dönemde görülmeye başlandığı gözlemlendi.

Çalışmamızda, O-KF'li çocuklarda hemodinamik parametrelerden istirahat kalp hızı değeri N-KF'li çocuklara göre daha yüksek bulundu. Öztürk ve ark., KF'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre istirahat kalp hızı daha yüksek bulmuştur (15). Ververs ve ark.'nın çalışmasında, KF'li çocuklarda düzeltilmiş atriyal septal defekti olan kontrollere göre istirahat kalp hızı daha yüksek olarak belirlenmiştir (17). Literatürde, sağlıklı Türk çocuklarında (12-16 yıl) kalp hızı ortalama değeri 88 atım/dk olarak bildirilmiştir (222). Normal kilo ve beslenme durumuna göre seçilmiş KF'li çocuklarda, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında kalp hızı ve akciğer fonksiyonunun otonomik kontrolünde sistemik olarak bozulma görüldüğü belirtilmiştir (223). KF'li ergenlerde diastolik ve sistolik kan basınçları normal olmasına rağmen, yüksek kalp hızı olmasının arteryel sertliği etkileyebileceği bildirilmiştir (17). Kalp hızının arteryel duvarın viskoelastisitesini etkileyip etkilemediği veya bunun arteryel sertlik ile etkileşiminin daha çok kan basıncı tarafından aracılık ettiği tartışılmaktadır (17). Bizim çalışmamızda O-KF'de istirahat kalp hızı değerinin artması her iki çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Literatürde sağlıklı erişkinlerde istirahat kalp hızının kardiyovasküler riskin bir göstergesi olduğu ve yüksek istirahat kalp hızının bağımsız olarak sistemik kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili bulunduğu gösterilmiştir (224). Yüksek kalp hızını kardiyovasküler patoloji ve patofizyolojiye bağlayan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır ve bu ilişkinin sempatik aşırı aktiviteden kaynaklandığı varsayılmıştır (225). Bununla birlikte, özellikle çok zayıf veya sedanter KF'li bireylerde istirahatte yüksek kalp hızı görülmesi yaygındır (226). Bulgularımıza göre KF'li çocuklarda arteryel sertlik yüksek istirahat kalp hızından etkilenebilir. İstirahat kalp hızında artma, istirahat atım hacmindeki azalmayı telafi etmenin bir yolu olabilir. Atım hacminin azalması, KF'li çocuklarda sağ ve sol ventrikül fonksiyonunda azalma (13) bildirildiği için kalbin kasılma özelliklerindeki değişikliklerden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda, O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre hemodinamik parametrelerden istirahat atım hacmi değeri düşük bulundu. Bu bulgular KF'de istirahat kalp hızının istirahat atım hacmini dolaylı olarak etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. KF'li çocuklarda atım hacminde ve muhtemelen kas O<sub>2</sub> iletiminde azalma yolu ile egzersize yönelik santral sınırlamayı destekleyen kanıtlar vardır (227). Sağlıklı çocuklarda (12-18 yıl) sol ventrikül atım hacmi değeri kızlarda 74 ml, erkeklerde 89 ml olarak bildirilmiştir (228). Çalışmamızda her iki KF grubunda istirahat atım hacmi literatürde belirtilenlerden (228) daha düşük bulduk. Bu hemodinamik değişiklikler hastalığın erişkin evresini etkileyen ekstrapulmoner komplikasyonlara katkıda bulunabilir. Hemodinamik değişikliklerin Alx@75, PWV, augmentasyon basıncı ve Alx değeri, değişikliklerden önce arteryel sertlikte saptanabilir bir artışa öncülük ettiğini düşünüyoruz. Bu bulgular muhtemelen sol ventrikül ve aort fonksiyonunu etkileyen (229) KFTR'nin ekspresyonu ve fonksiyonundaki değişikliklerden (230), arterleri etkileyen otonomik fonksiyon bozukluğundan (231), oksijenasyonun azalmasına neden olan bronşiyal düz kaslardan (232) ve havayolu obstrüksiyonu olan KF'de bozulmuş akciğer fonksiyonundan kaynaklanabilir. Gelecekteki kardiyovasküler sağlığı öngörmek ve sürdürmek için vasküler değişikliklerin dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

### **Maksimal Egzersiz Kapasitesi**

#### **Metabolik Parametreler**

Çalışmamızda maksimal egzersiz kapasitesi KPET testi ve Godfrey protokolü ile değerlendirildi. O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre daha düşük bir %VO<sub>2zirve</sub> ve benzer VO<sub>2zirve</sub> gözlemledik. Farklı obstrüksiyon şiddetlerinde olan KF'li çocuklarda maksimal egzersiz kapasitesi ile ilgili az sayıda çalışma vardır ve farklı sonuçlar bulunmuştur (50, 54, 81). Klijn ve ark.'nın yaptığı çalışmada, orta düzey obstrüksiyonu olan 19 KF'li çocukta ve hafif düzey obstrüksiyonu olan 20 KF'li çocukta egzersiz kapasitesini bisiklet ergometresinde standart ilerleyici egzersiz testi ile değerlendirmişlerdir (50). Belirtilen çalışmanın sonucunda, orta düzey obstrüksiyonu olan KF'li çocukların beklenen VO<sub>2zirve</sub> (% 73,7±12,5) değeri hafif düzey obstrüksiyonu olan KF'li çocukların beklenen VO<sub>2zirve</sub> (% 87,0±14,7)

değerinden daha düşük bulunmuştur (50). de Meer ve ark.'nın yaptığı çalışmada, orta seviyeli 15 KF'li ve hafif seviyeli 13 KF'li çocuğun egzersiz kapasitesi bisiklet ergometresinde yapılan kademeli artış testi ile değerlendirilmiştir ve 13 sağlıklı çocuğun değerleri ile karşılaştırılmıştır (54). KF'li orta şiddetli çocukların  $VO_{2zirve}$  ( $1,69 \pm 0,46$  L/dk) değeri, hafif KF'li çocukların  $VO_{2zirve}$  ( $2,42 \pm 0,43$  L/dk) değeri ile benzer bulunmuştur (54). Karpouras ve ark.'nın çalışmasında, 47 hafif KF, 21 orta KF ve dokuz şiddetli KF olan çocuklarda egzersiz kapasitesi KPET ile bisiklet ergometresinde ve iş yükü artışları Godfrey protokolüne göre değerlendirilmiştir (81). Çalışmanın sonucunda, hafif KF'li çocuklar ( $VO_{2zirve}$  %  $86,5 \pm 25,0$ ) ile orta KF'li ( $VO_{2zirve}$  %  $74,1 \pm 15,1$ ) ve şiddetli KF'li ( $VO_{2zirve}$  %  $51,9 \pm 13,7$ ) çocuklar karşılaştırıldığında egzersiz kapasitelerinde fark gösterilmiştir (81). Aynı çalışmada, hastalık şiddeti arttıkça  $VO_{2zirve}$  (%) azaldığı bildirilmiştir (81). Belirtilen çalışmada, KF'li çocukların beklenen  $VO_{2zirve}$  %  $79,1 \pm 24,0$  ve  $W_{zirve}$   $91,2 \pm 36,6$  att bulunmuştur (81). Poore ve ark.'nın çalışmasında, 15 KF'li ve 15 sağlıklı çocukta maksimal egzersiz kapasitesi bisiklet ergometresi ile değerlendirilmiştir (12). Belirtilen çalışmanın sonucunda, KF'li çocukların beklenen  $VO_{2zirve}$  (%  $71 \pm 14$ ) değeri sağlıklı çocukların beklenen  $VO_{2zirve}$  (%  $85 \pm 16$ ) değerinden daha düşük bulunmuştur (12). Belirtilen bulguların, genç KF'li çocuklarda egzersiz intoleransını gösterdiği ifade edilmiştir (12). Pianosi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yaşları 8-17 yıl arasında değişen KF'li çocuklarda 5 yıllık süre boyunca yıllık KPET performansları incelenmiştir (70). Çocukların % 70'inde  $VO_{2zirve}$ 'nin azaldığı ve ortalama yıllık azalmanın  $2,1$  mL/dk/dkg olduğu belirtilmiştir (70). Başlangıç  $VO_{2zirve}$  mortalitenin öngörücüsü olmadığı; zamanla azalma oranı ve son  $VO_{2zirve}$  değerinin mortalitenin önemli öngörücüleri olduğu gösterilmiştir (70).  $VO_{2zirve} < 32$  mL/dk/kg olan KF'li çocuklarda mortalitede ciddi bir artış görülmüştür (70). Çalışmamızda  $VO_{2zirve}$  değerleri her iki grupta  $< 32$  mL/dk/kg altında olduğu bulundu.  $VO_{2zirve}$  değerinin, pulmoner, kardiyovasküler ve kas sistemlerinin birleşik kapasitesini yansıttığı (233) göz önünde bulundurulduğunda, mortalite açısından KF'li çocukların yıllık takiplerinde literatürle uyumlu olarak  $VO_{2zirve}$  değerinin KPET testi ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

### **Kardiyovasküler Parametreler**

Yüksek istirahat kalp hızı, egzersizle kardiyak debi artırma rezervini sınırladığı ve daha yüksek yoğunluklu aktivitelerin erken bırakılmasına yol açabileceği bildirilmiştir (226). Çalışmamızda literatürü destekler şekilde maksimal egzersiz kapasitesi testinde O-KF'li çocukların istirahat kalp hızı N-KF'li bireyler ile karşılaştırıldığında yüksek idi. O-KF'li çocuklarda daha yüksek istirahat kalp hızı, egzersizle kardiyak debiyi artırma rezervini sınırlayan bir neden olabilir ve bu nedenle daha düşük  $VO_{2zirve}$  ile daha yüksek yoğunluklu aktivitelerin erken sonlandırılmasına neden olabilir. Bu durum, maksimal egzersiz kapasitesi testi zirve sonuçlarından  $\%VO_{2zirve}$  değerinin O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre düşük olmasını açıklayabilir. Ayrıca,  $FEV_1$  (234) ve bozulmuş periferik kas fonksiyonunun (54)  $VO_{2zirve}$  değerini etkilediği bildirilmiştir. Ek olarak, KFTR'nin insan iskelet kasında ekspres edildiği düşünüldüğünde (204), gen mutasyonları iyon yönetiminde değişikliklere ve oksidatif fosforilasyonda azalmalara neden olarak oksijen alımında ve ekstraksiyonunda azalmaya yol açabilir (65). Bu bulgular, çeşitli faktörlerin  $VO_{2zirve}$ 'yi etkileyebileceğini gösterebilir. Bu faktörleri doğrulamak için şiddetli havayolu obstrüksiyonu olan KF'li çocuklarda yapılacak gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Ventilatuar ve Gaz Değişimi Parametreleri**

Çalışmamızda, O-KF'li çocuklarda maksimal egzersiz kapasitesi testi zirve değerlerinden  $VE/VCO_{2zirve}$  değerini daha yüksek;  $VE/VO_{2zirve}$  değerini ise, benzer bulduk. Kampouras ve ark.,  $VE/VCO_{2zirve}$  ve  $VE/VO_{2zirve}$  değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark olduğunu ve bu değerlerin hastalık şiddeti arttıkça ( $FEV_1$  kötüleştikçe) yükseldiğini bildirmiştir (81).  $VE/VO_{2zirve}$  ve  $VE/VCO_{2zirve}$ , yapısal akciğer hasarlarını yansıttığı (74) ve ventilasyon yetersizliğinin göstergeleri olduğu belirtilmiştir (81). KF'de geniş bir kohortta  $VE/VO_2$  ile  $VE/VCO_2$  önemli prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (68).  $VE/VCO_2$  indeksi, pulmoner ventilasyon, pulmoner perfüzyon ve kardiyak debi arasındaki etkileşimi yansıtarak hastanın prognozuna katkıda bulunduğu için ventilasyon verimliliğini tanımladığı ifade edilmiştir (235). KPET sırasında  $VE/VO_2$  ve  $VE/VCO_2$  gittikçe azalır,  $VE/VO_2$  ventilatuar anaerobik eşikten sonra;  $VE/VCO_2$  ise, solunum kompanzasyon

noktasından sonra artmaya başlar (236). Sağlıklı 909 çocukta KPET'te VE/VCO<sub>2</sub>, VE/VO<sub>2max</sub> ve VE/VCO<sub>2max</sub> eğimi parametrelerinin referans değerleri bildirilmiştir (237). VE/VCO<sub>2</sub> eğimi 30,4±4,3, VE/VO<sub>2max</sub> 35,5±5,6 ve VE/VCO<sub>2max</sub> 30,8±3,7 olarak belirlenmiştir (237). Çocuklarda KPET'te normal ventilasyon verimliliğini tanımlamak için VE/VCO<sub>2</sub> eğimi kesme değeri <28 ile olarak bildirilmiştir (238). VE/VCO<sub>2</sub> indeksi, ventilasyon verimliliğini tanımlar; pulmoner ventilasyon, pulmoner perfüzyon ve kardiyak debisi arasındaki etkileşimi yansıtarak hastanın prognozuna katkıda bulunduğu belirtilmiştir (235). KF'li (n=127) çocuklarda VE/VCO<sub>2</sub> indeksinin güçlü bir mortalite belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir. Klinik uygulamada bu indeks, yüksek mortalite riski taşıyan hastaların belirlenmesinde ve bu hastalara ilave koruyucu tedavi sağlanmasında faydalı bir araç olabileceği bildirilmiştir (69). Çalışmamızda KF'li çocukların VE/VO<sub>2zirve</sub> ile VE/VCO<sub>2zirve</sub> değerleri referans değerlerden daha yüksek idi. Çalışmamızda O-KF'li çocuklarda, N-KF'li çocuklara kardiyak debi daha düşük idi. O-KF'li çocuklarda artmış VE/VCO<sub>2</sub> değerlerinin kötü prognozla ilişkili olabileceği göz önüne alındığında, farklı şiddet düzeylerindeki KF'li çocukların ayrıntılı değerlendirilmesi, prognoza dair daha kapsamlı bilgi sağlayabilir. Ayrıca, klinik uygulamada, mortalite riski yüksek olan KF'li bireyleri tespit etmek ve onlara ek koruyucu tedavi sağlamak için ventilatuar parametrelerin değerlendirilmesi yararlı bir araç olabilir. VE/VO<sub>2zirve</sub>, ölü boşluk ventilasyonunun bir göstergesi olup ventilatuar verimliliğin ve anaerobik metabolizmanın erken başlamasının bir indeksi olarak kabul edilir, yaşam süresi düşük olan hastalarda artış gösterebilir (69). Bizim bulgumuzda, KF'li çocukların VE/VO<sub>2zirve</sub> değeri oldukça benzer idi.

Çalışmamızda, O-KF'li çocuklarda VT<sub>zirve</sub>, N-KF'li çocuklara göre daha düşük bulduk. KF'li çocuklarda, hastalık şiddeti arttıkça, artan solunum işi nedeniyle hızlı ve yüzeysel solunum gözlemlenir (236). Williams ve ak., KF'li çocuklarda VT'nin sınırlanması sonucu gaz değişimini sürdürebilmek için solunum sıklığında artış görüldüğünü belirtmişlerdir (239). Zirve egzersizdeki VT, büyümeye bağlı olduğundan (boyuta bağlıdır ve vücut kütlesi ile boydaki artışla orantılıdır) ve daha büyük çocuklarda daha yüksek değerler görüldüğünden (240), çalışmamızda N-KF'li çocukların O-KF'li çocuklara göre VKİ değerleri daha yüksek; boy uzunluğu ise, yüksek olma eğiliminde olduğundan kaynaklanmış olabilir.

Pulse oksimetresi, klinik ortamlarda genellikle arteriyel oksijen saturasyonunu tahmin etmek amacıyla periferik SpO<sub>2</sub> değerini ölçmek için kullanılır (236). Klijn ve ark.'nın yaptığı çalışmada, orta düzeyde pulmoner fonksiyon bozukluğu olan çocuklarda, zirve aerobik egzersiz sırasında daha düşük SpO<sub>2</sub> gösterilmiştir (50). KPET sırasında SpO<sub>2</sub> değerinde  $\geq$  % 5'lik bir düşüş egzersiz kaynaklı hipoksemi olarak tanımlanmaktadır (241). Çalışmamızda KF'li çocuklarda istirahat ve zirve SpO<sub>2</sub> değerleri arasında  $<$  % 5'den daha az azalma gözlenmiştir. Sağlıklı 6-18 yaş aralığında çocukta (n=907) KPET sonucunda (bisiklet ergometresi) SpO<sub>2</sub>zirve değeri % 94,7 $\pm$ 2,19 olduğu gösterilmiştir (242). Yetersiz O<sub>2</sub> değişimi, doğrudan PaO<sub>2</sub> düzeylerindeki azalma veya dolaylı olarak pulse oksimetrisiyle ölçülen SpO<sub>2</sub> düşüşü ile tespit edilebileceği belirtilmiştir (241). Çalışmamızda O-KF ve N-KF'li çocuklar arasında SpO<sub>2</sub>zirve değeri benzer ve normal sınırlardaydı. O<sub>2</sub> akciğerden dokulara hemoglobinin taşınmaktadır (236). Araştırmamızda, hemoglobin düzeyinin 12-18 yaş aralığı sağlıklı çocuklarda referans aralığı ile benzer ve normal sınırlarda (243) olması SpO<sub>2</sub>zirve değerinde fark görülmemesini açıklayabilir.

O-KF'li çocuklarda bitiş sistolik kan basıncı değerini N-KF'li çocuklara göre daha düşük bulduk. O-KF'li çocukların egzersiz testini erken bitirmeleri ventilatuar ve gaz değişimi parametrelerinde (VCO<sub>2</sub>zirve, VT<sub>zirve</sub>, bitiş sistolik basınç) farka yol açmış olabilir.

Çalışmamızda O-KF'li çocuklarda, N-KF'li çocuklara göre W<sub>zirve</sub> ve egzersiz süresini daha düşük bulduk. Kampaouras ve ark., hastalığın şiddeti arttıkça W<sub>zirve</sub> değerinin azaldığı ancak gruplar arasında fark olmadığını göstermiştir (81). Hafif-orta şiddetli KF'li ve normal beslenme durumu olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre kas zayıflığı W<sub>zirve</sub>'de orantısız bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Çalışmamızda quadiceps periferik kas kuvveti değerlerinin O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre daha düşük olması W<sub>zirve</sub> ve egzersiz süresindeki farkı açıklayabilir.

Çalışmamızda, maksimal egzersiz kapasitesi testini tamamlama nedenleri karşılaştırıldığında O-KF'li 12 çocuk (% 85,71) zirve RER  $>$ 1,03 kriterini karşılar iken, iki çocuk (% 14,28) 60-80 rpm kadansı koruyamama kriterini karşıladı. N-KF'li 45 çocuk (% 97,82) zirve RER  $>$ 1,03 kriterini karşılar iken, bir çocuk (% 2,17) 60-80 rpm kadansı koruyamama bulduk. Maksimal egzersiz testi sırasında (OMNI skalası)

yorgunluk düzeyini değerlendirdik ve O-KF ve N-KF’li çocuklarda dispne, bacak ve genel yorgunluk düzeyleri benzer bulduk. Poore ve ark.’nın çalışmasında, KF’li çocuklarda bir dereceye kadar spirometrik fonksiyon bozukluğu gözlenmesine rağmen, olguların egzersiz sırasında oksijen desatürasyonu yaşamadığı; maksimal egzersiz testini durdurma nedeni olarak pulmoner limitasyonlar veya solunum güçlüğü olmadığı ve temel nedeninin bacak yorgunluğu olduğu bildirilmiştir (12). Bu sonuçlar, hastalık ilerlemesinin erken döneminde iskelet kası fonksiyon bozukluğunun başlangıcını ve KF’li çocuklarda oksijenin fonksiyonel olmayan taşınması ve iletilmesini (pulmoner obstrüksiyon ve endotelyal fonksiyon bozukluğu) gösterebilir (12). Başka bir çalışmada, yaşları 12-17 yıl arasında değişen sekiz KF’li çocuk ve 8-36 yıl aralığında olan 19 sağlıklı kontrol grubunda submaksimal egzersiz sırasında iskelet kasında ATP sentezi in vivo olarak incelenmiştir (244). KF’li çocuklarda iskelet kasının oksidatif iş performansının azaldığı ve bunun iskelet kasındaki sekonder patofizyolojik değişikliklerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (244). Hafif ve orta dereceli KF’li aktif bireylerde iskelet kaslarında normal fosfor metaboliti bozunumu ve korunmuş oksidatif kapasite gösterilmiştir (61). Ayrıca, KF’li bireylerde mutlak egzersiz kapasitesindeki azalmaların, kaslardaki yapısal bozukluklardan (intrinsik iskelet kası anormallikleri) ziyade, kas kütesinin azalması gibi nicel eksikliklere bağlı olabileceği ifade edilmiştir (61). Hafif ve orta dereceli akciğer hastalığı olan KF’li çocukların sağlıklı kontrollerle benzer kas fonksiyonuna (metabolizma, endurans ve yorgunluk) sahip olduğu belirtilmiştir (61). Kas performansında azalma olan KF’li bireylerde, metabolik fonksiyon bozukluğu yerine kas kütesinde azalma altta yatan neden gibi görünmektedir (61). KF’li bireylerde kas kontraktilesinde azalma, kas kesit alanına göre normalleştirildiğinde kalıcı olmadığı bildirilmiştir (61). Fiziksel inaktivite ve fiziksel aktivite ile ilişkili kas atrofisinin, KF’de kas performansında azalma ve periferel metabolik anormallikler açısından kritik öneme sahip olabileceği belirtilmiştir (52). Sistemik inflamasyonun iskelet kası fonksiyonunu bozabileceği, bunun da kas atrofisinde rol oynadığı ve KF’li çocuklarda egzersize toleransını azaltabileceği ifade edilmiştir (65). Başka bir çalışmada, daha şiddetli KF’li bireylerde ventilasyon (mekanik) kısıtlamaları ve hipokseminin egzersiz kapasitesini sınırlamada daha önemli belirleyiciler olduğu bildirilmiştir (245). KF’nin ilerlemesi durumunda, bu faktörlerin hiçbirinin ana sınırlayıcı faktör olmadığı ve bu

da KF'ye özgü kas bozukluğu ve/veya sistematik inflamasyon gibi diğer faktörlerin, KF şiddeti veya progresyonundan bağımsız olarak, egzersiz limitasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (245). Bunun, KF'li bireylerde egzersiz kapasitesini sınırlayan bireysel faktör kombinasyonlarına yol açabileceği belirtilmiştir (245). Gelecekte çalışmalarda KF'li çocuklarda iskelet kası fonksiyon bozukluklarının kas metabolizması düzeyinde araştırılması gerekmektedir.

### **Endotelyal Fonksiyonlar ve Solunum Fonksiyonları ile İlgili Korelasyonlar**

Çalışmamızda KF'li çocuklarda, endotelyal fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmanın sonucunda, O-KF ve N-KF'li çocuklarda endotelyal fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları arasında ilişki saptamadık. Literatürde KF'li çocuklarda endotelyal fonksiyon bozukluğu ve solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bulunmaktadır (12, 113). Poore ve ark.'nın çalışmasında, FMD (%) ile FEF<sub>25-75</sub> (L/sn) ( $r=0,411$ ,  $p=0,024$ ) arasında orta dereceli ve pozitif ilişki; FMD ile FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r=0,399$ ,  $p=0,029$ ) arasında hafif dereceli ve pozitif korelasyon; FMD (cm) ile FEV<sub>1</sub> ( $r=0,430$ ,  $p=0,018$ ), FEF<sub>25-75</sub> (L/sn) ( $r=0,531$ ,  $p=0,003$ ) arasında orta dereceli ve pozitif ilişki; FMD (cm) ile FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r=0,360$ ,  $p=0,050$ ) arasında hafif dereceli ve pozitif ilişki gösterilmiştir (12). Solunum fonksiyon ile FMD arasındaki anlamlı ilişkilere bakıldığında, daha şiddetli havayolu hastalığının daha fazla endotelyal fonksiyon bozukluğu ile ilgili olduğu bildirilmiştir (12). Siahianidou ve ark., KF'li çocuklarda ET-1 seviyeleri ile FVC, FEV<sub>1</sub> arasında negatif ilişki bulmuştur (113). Çalışmamızda, delF508 mutasyonlarının sayısı toplam KF'li çocuk sayısının % 35'ini oluşturmaktaydı.

### **Endotelyal Fonksiyonlar ve Egzersiz Kapasitesi ile İlgili Korelasyonlar**

Çalışmamızda KF'li çocuklarda, endotelyal fonksiyonlar ile egzersiz kapasitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmanın sonucunda, O-KF'li ve N-KF'li çocuklarda endotelyal fonksiyonlar ile egzersiz kapasitesi (kardiyovasküler, metabolik, ventilatuar ve gaz değişimi parametreleri) açısından ilişkili bulmadık. Literatürde KF'li çocuklarda endotelyal fonksiyon bozukluğu ve egzersiz kapasitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmaktadır (12). Poore ve ark.'nın

çalışmasında, endotelyal fonksiyon bozukluğu ve egzersiz kapasitesi arasındaki ilişkiye baktığımızda, FMD'deki (cm) mutlak değişiklik ile egzersiz sırasında zirve ventilasyon ( $r=0,382$ ,  $p=0,037$ ) arasında hafif dereceli ve pozitif korelasyon;  $W_{zirve}$  ile ( $r=0,422$ ,  $p=0,020$ ) arasında orta dereceli ve pozitif ilişki bildirilmiştir (12). FMD'deki mutlak değişim ile  $VO_2$  (L/dk) ( $r=0,335$ ,  $p=0,070$ ) arasında hafif dereceli ve pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (12). KF'li çocukların egzersiz kapasitelerinde ( $VO_{2zirve}$ ) KF aracılı önemli azalmayı henüz yaşamamış olabileceği belirtilmiş; ancak mevcut verilerin, KF'li çocuklarda bir dereceye kadar egzersiz intoleransını gösterdiği ifade edilmiştir (12). Bununla birlikte, endotelyal fonksiyon bozukluğunun egzersiz kapasitesindeki azalmadan önce oluşabileceği ve kan akımı bozukluğunun KF'li çocuklarda egzersiz intoleransına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (12). Poore ve ark.'nın çalışması (12) ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda KF'li çocukların delF508 homozigot mutasyon sayısı daha azdı. Bu durum çalışmamızdaki sonuçlara neden olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızda, O-KF'li çocukların endotelyal fonksiyon düzeyleri N-KF'li çocuklara benzerdi. Çalışmamıza şiddetli obstrüksiyonu olan KF'li çocuklar dahil edilmedi ve araştırmamız boylamsal bir çalışma olmadığından endotelyal fonksiyonlar ile egzersiz kapasitesi parametreleri arasındaki literatürle uyumlu olmayan sonuçların bu nedenle ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

### **Arteriyel Sertlik ve Solunum Fonksiyonları ile İlgili Korelasyonlar**

Çalışmamızda KF'li çocuklarda, arteriyel sertlik ile solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmanın sonucunda, O-KF'li çocuklarda istirahat kalp hızı ile solunum fonksiyonları ile ilişkili bulundu. N-KF'li çocuklarda ise, PWV,  $Alx@75$ , santral nabız basıncı, istirahat kalp hızı, istirahat atım hacmi ile solunum fonksiyonları ilişkiliydi. Çalışmamızın sonucunda, O-KF'li ve N-KF'li çocuklarda arteriyel sertlik düzeyi ve solunum fonksiyonları arasındaki anlamlı ilişkiler, daha şiddetli havayolu hastalığının arteriyel sertlik üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Literatürde KF'li çocuklarda arteriyel sertlik ve solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmaktadır (15, 16). Öztürk ve ark.'nın bir çalışmasında, KF'li çocuklarda solunum fonksiyonu ( $FEF_{\%25-75}$ ) ile arteriyel sertlik arasında anlamlı bir negatif korelasyon gösterilmiştir (15). Öztürk ve ark.'nın başka çalışmasında, KF'li çocuklarda  $Alx$  ve  $FEV_1$ ,  $FVC$  ve  $FEF_{\%25-75}$

arasından anlamlı negatif korelasyon bildirilmiştir (16). Okamoto ve ark., düşük solunum fonksiyonlarının, arter duvarındaki oksijen talebi ve temini arasında dengesizliğe yol açarak aortun sertleşmesine neden olabileceğini belirtmiştir (153). Belirtilen çalışmada, arteriyel sertlik ile solunum fonksiyonları arasındaki ilişkinin, akciğer ve aortun yapısal, mekanik özelliklerine bağlı olabileceği belirtilmiştir (153). Elastinin, aort duvarında ve akciğerdeki bağ dokusuna esneklik ve elastik geriçekilim kazandıran bir protein olarak önemli olabileceği ifade edilmiştir (153). Okamoto ve ark.'nın çalışmalarının sonucunda, solunum fonksiyonunun arteriyel sertliğin gelecekteki artış ve ilerlemesi için öngörücü bir değere sahip olabileceğini bildirilmiştir (153). Zanolli ve ark., fizyolojik pulmoner ve arteriyel fonksiyonların, akciğerlerin ve arterlerin elastik geriçekiliminde rol oynayan iki önemli yapısal protein olan elastin ve kollajenin üretimi ve yıkımı arasındaki dengeden kaynaklandığını belirtmiştir (246). Belirtilen çalışmada, bu proteinlerin miktarı ve yapısında meydana gelen herhangi bir değişikliğin pulmoner ve arteriyel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ifade edilmiştir (246). Bu bağlamda FEV<sub>1</sub> değerinin akciğerlerdeki elastik lif içeriğinin bir göstergesini temsil ederken, arteriyel sertlik insan aortundaki elastin fragmentasyonu ve medial kollajen içeriği ile ilişkilidir (247, 248). Akciğer fonksiyon bozukluğunun, arteriyel sertliğin artmasına yol açabileceği belirtilmiştir (246). Başka bir çalışmada Ayer ve ark., erken yaşta ortaya çıkan pulmoner fonksiyonu ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkinin gelişimsel veya genetik kaynaklı olabileceğini ifade etmiştir (249). Belirtilen çalışmalar, makrovasküler fonksiyonlar (arteriyel sertlik) ile solunum fonksiyonları arasındaki benzer korelasyona ilişkin bulgumuzu açıklayabilir. Solunum fonksiyonu ile erken yaşta arteriyel sertlik arasında bir ilişki bulunması, ilişkinin temelini gelişimsel veya genetik olduğunu gösterebilir (249). Çalışmamızda bazı korelasyonlarda literatürle uyumlu olmayan, N-KF'li grupta FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF ve FEF<sub>25-75</sub> arasında pozitif korelasyon bulduk. Çalışmalarda KF'li çocukların solunum fonksiyon etkilenimi (15, 16) bizim çalışmamızdaki değerlerden daha fazlaydı. Çalışmamızda gruplar arası PWV değerlerinde fark yoktu. Ayrıca, KF'li çocukların PWV değerleri etkilenmemiştir ve literatürdeki referans değerlerinden daha düşük PWV değerleri olduğundan korelasyonun yönün pozitif çıkmış olabilir. Bu sonuçlar ve araştırmamız boylamsal bir çalışma olmadığından KF'li çocuklarda arteriyel sertlik

ile solunum fonksiyonları arasındaki literatürle uyumlu olmayan beklenmedik korelasyonları açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

### **Arteriyel Sertlik ve Egzersiz Kapasitesi ile İlgili Korelasyonlar**

Çalışmamızda KF'li çocuklarda, arteriyel sertlik ile egzersiz kapasitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmanın sonucunda, O-KF'li çocuklarda arteriyel sertlik (PWV, Alx, Alx@75, santral nabız basıncı, istirahat kalp hızı ve istirahat atım hacmi) ile egzersiz kapasitesi kardiyovasküler, metabolik, ventilatuar ve gaz değişimi parametreleri açısından (KH<sub>istirahat</sub>, KH<sub>zirve</sub>, % KH<sub>zirve</sub>, VO<sub>2</sub>/KH<sub>zirve</sub>, KH<sub>toparlanma</sub>, VO<sub>2</sub><sub>zirve</sub>, VE<sub>zirve</sub>, VE/VCO<sub>2</sub><sub>zirve</sub>, VE/VO<sub>2</sub><sub>zirve</sub>, SpO<sub>2</sub><sub>zirve</sub>, egzersiz test süresi) ile ilişkili bulundu. N-KF'li çocuklarda ise, arteriyel sertlik (PWV, Alx, Alx@75, santral nabız basıncı, istirahat kalp hızı ve istirahat atım hacmi) egzersiz kapasitesi kardiyovasküler, metabolik, ventilatuar ve gaz değişimi parametreleri (KH<sub>istirahat</sub>, KH<sub>zirve</sub>, % KH<sub>zirve</sub>, VO<sub>2</sub>/KH<sub>zirve</sub>, KH<sub>toparlanma</sub>, VO<sub>2</sub><sub>zirve</sub>, VO<sub>2</sub>@AE, VE<sub>zirve</sub>, VCO<sub>2</sub><sub>zirve</sub>, VT<sub>zirve</sub>, W<sub>zirve</sub>, egzersiz test süresi) ile ilişkiliydi. Çalışmamızın sonucunda, O-KF'li ve N-KF'li çocuklarda arteriyel sertlik ve egzersiz kapasitesi arasındaki anlamlı ilişkiler, daha düşük aerobik kapasitenin arteriyel sertlik üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Literatürde KF'li çocuklarda arteriyel sertlik ve egzersiz kapasitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Arteriyel sertlik sonucu oluşan dilatasyon bozukluğunun, iskelet kaslarının daha az oksijen almasına neden olarak egzersiz kısıtlamasına yol açabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda, O-KF'li grupta PWV ile VO<sub>2</sub><sub>zirve</sub> arasında pozitif; N-KF'li grupta PWV ile VO<sub>2</sub><sub>zirve</sub> ile W<sub>zirve</sub> arasında pozitif korelasyon bulduk. Araştırmamızda, KF'li çocukların literatürdeki referans değerlerinden daha düşük PWV değerleri olduğundan korelasyonun yönü değişik olabilir. Ayrıca, çalışmamızda gruplar arası PWV ve Alx değerlerinde fark yoktu. KF'li çocukların solunum fonksiyonlarının normal düzeye yakın olması ve eşlik eden hastalıkların olmamasından dolayı KF'li çocuklarda arteriyel sertlik ile egzersiz kapasitesi arasındaki beklenmedik korelasyonları açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle KF'li çocuklarda maksimal egzersiz kapasitesinin düzenli olarak değerlendirilmesi damar sağlığı ve gelecekteki kardiyovasküler hastalık riski açısından yol gösterici olacaktır. Araştırmamız

boylamsal bir çalışma olmadığından KF'li çocuklarda makrovasküler fonksiyonlar ile maksimal egzersiz kapasitesi arasında beklenmedik yönde ilişkiler görülmüş olabilir.

Çalışmamızda, farklı obstrüksiyon şiddetlerine göre sınıflandırdığımız KF'li çocuklarda endotelial fonksiyon ve arteryel sertlik parametrelerini inceledik. Endotelial ve arteryel sertlik parametrelerin solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi ile ilişkisini araştırdık. Farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda biyokimyasal belirteçlerle mikrovasküler fonksiyonları, osilometrik cihazla makrovasküler fonksiyonları ve kardiyopulmoner egzersiz testi (bisiklet ergometresi) ile maksimal egzersiz kapasitesini değerlendirmemiz çalışmamızın güçlü yönleridir.

### **Çalışmanın Limitasyonları**

Çalışmamızın tartışılması gereken bazı sınırlamaları vardır. Çalışmamızın limitasyonlarından ilki, KF'de havayolu obstrüksiyonu çocukluk çağında daha az yaygındır ve bu durum epidemiyolojik faktörlerle açıklanabilir. Örneklem büyüklüğümüz klinik uygulamada gözlemlenen gerçek yaşam koşullarını yansıtmaktadır ve KF'li bireylerde çeşitli obstrüksiyon şiddet düzeylerine sahip karşılaştırmalı çalışmalarla ilgili önceki çalışmalarla (54, 81) tutarlıdır. İkinci olarak, çalışmamız KF'li çocuklarda tek bir arteryel sertlik ve endotelial fonksiyon değerlendirmesini içermektedir. Araştırmamız boylamsal bir çalışma olmadığından KF'li çocuklarda endotelial fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları, maksimal egzersiz kapasitesi arasında anlamlı ilişkiler bulamadık. Kesitsel tasarım zamanla gelişecek olan endotelial fonksiyon bozukluğunu göstermede başarısız olabilir. KF'li çocuklarda klinik durumdaki değişiklikleri değerlendirmek için takip çalışmasının yapılması, bize hastalığın seyri sırasında kardiyovasküler sistemin gelişimi hakkında daha fazla bilgi verecektir. Bu değişikliklerin çok yavaş gerçekleşmesi beklendiğinden çok uzun vadeli bir takip çalışması gerekli olabilir. Daha şiddetli pulmoner limitasyonu olan KF'li çocuklarda maksimal egzersiz kapasitesi ile endotelial fonksiyon ve arteryel sertlik arasında bir bağlantı olup olmadığını belirlemek için boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamız, farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda biyokimyasal belirteçlerle (endotelial fonksiyonunun farklı yönleri) mikrovasküler (endotel), osilometrik cihazla (insan faktörünü azaltır) makrovasküler (arteryel sertlik)

fonksiyonları karşılaştıran, KF'li çocuklarda arteryel sertlik ve endotelial fonksiyonların egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin araştırılan ilk çalışmadır. Çalışmanın sonucunda KF'li çocuklarda havayolu obstrüksiyonuna bağlı olarak, arteryel sertlik (Alx@75), hemodinamik parametrelerden istirahat kalp ve istirahat atım hacmi, periferel kas kuvveti, maksimal egzersiz kapasitesinin etkilendiğini gösterdik. O-KF ve N-KF'li çocuklarda PWV, augmentasyon basıncı, Alx, kardiyak debi, toplam vasküler direnç, kardiyak indeks, santral ve periferel kan basınçları benzer bulduk. KF'de havayolu obstrüksiyonu çocukluk çağında endotelial fonksiyonlarda farklılıklara neden olmamaktadır. Çalışmamızda farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda arteryel sertlik ile egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları arasında ilişki olduğu; endotelial fonksiyonlar ile egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları arasında ise, ilişki olmadığı belirlendi. Çalışmamız literatüre havayolu obstrüksiyonuna bağlı olarak KF'li çocuklarda endotelial fonksiyon, arteryel sertlik, egzersiz kapasitesi ile ilgili katkı sağlayacaktır. Çalışmamızın sonuçlarının KF'li çocukların pulmoner rehabilitasyon açısından damar sağlığının değerlendirilmesinde sağlık profesyonellerine ve araştırmacılara yön gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini belirlerken, arteryel sertlik ve endotelial fonksiyonların dikkate alınması bireye özel pulmoner rehabilitasyon programlarının belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde klinik öncesi endotelial fonksiyonların ve arteryel sertliğin prognostik ilişkisini araştırmak ve risk altındaki çocukları belirleyebilmek, arteryel sertlik ve endotelial fonksiyon bozukluğunun altında yatan mekanik faktörleri araştırmak için boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda endotelial fonksiyon ve arteriyel sertlik düzeyinin karşılaştırılması ve egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmanın sonuçları şunlardır:

1. Çalışmamızda değerlendirilen, O-KF ve N-KF'li çocuklarda yaş, cinsiyet ve boy benzer; O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre vücut ağırlığı, vücut ağırlığı z skoru, VKİ değeri, VKİ z skoru daha düşük bulundu. Çocukluk döneminde görülen kronik solunum hastalıkları, özellikle de KF, sağlıklı akranlara kıyasla büyüme ve gelişimi olumsuz etkileyebileceğinden, bu bireylerde gelişim ve vücut kompozisyonunun düzenli izlenmesi önemlidir.

2. Kan parametrelerinden kolesterol ve LDL O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre düşük; CRP, HDL, trigliserid ve tam kan sayımı değerleri O-KF'li ve N-KF'li çocuklarda benzerdi. KF'de beslenme eksiklikleri belirgin olduğundan obezite, yüksek lipid seviyeleri, ileri yaş gibi genel popülasyondaki kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, KF popülasyonunda çok daha az yaygın olmasından dolayı farkın korunmuş olmasına neden olabilir.

3. Vücut yağı yüzdesi O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre daha düşük bulundu. Yağsız vücut ağırlığı ise, O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre daha düşük olma eğilimindeydi. Bu sonuçlar O-KF'li çocuklarda vücut kompozisyonunun etkilendiğini göstermektedir.

4. Solunum kas kuvvetini gösteren MİP, %MİP, MEP ve %MEP değerleri O-KF ve N-KF'li çocuklarda benzerdi. Hastaların klinik durumlarının farklılık göstermemesi, solunum kas kuvvetinin korunmuş olmasına neden olabilir.

5. O-KF'li çocukların omuz abduktör ve diz ekstansör kas kuvveti N-KF'li çocuklara göre daha düşük; el kavrama kuvveti ise, benzer bulundu. Periferik kas kuvvetinde azalma, fiziksel inaktivite ve değişen beslenme durumundan dolayı kas kütlesinde azalma nedeni ile olabilir.

6. Endotelial fonksiyon parametreleri (ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin, VEGF, ET-1) O-KF'li ve N-KF'li çocuklarda benzerdi. Literatürde, farklı akciğer fonksiyon düzeylerine sahip KF'li çocuklarda endotelial fonksiyon bozukluğunu değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Kesitsel tasarım zamanla gelişecek olan

endotelial fonksiyon bozukluğunu göstermede başarısız olabilir. Boylamsal bir çalışma, KF'li çocuklarda vasküler fonksiyonun klinik seyrini vurgulayabilir. Endotelial fonksiyonların tam olarak açıklanabilmesi için şiddetli havayolu obstrüksiyonu olan KF'li ve sağlıklı çocuklarda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. Çalışmada, O-KF'li çocuklarda N-KF'li çocuklara göre  $Alx@75$  daha yüksek bulundu.  $Alx$  değerindeki değişiklikler genç bireylerde daha belirgin olduğundan ve kalp hızının etkisi ortadan kalktığı için çalışmamızda  $Alx@75$  değerinde KF'li gruplar arasında bu fark görülmüş olabilir. Uzun vadeli klinik sonuçlarını belirlemek için bulgularımızın boylamsal çalışmalarla doğrulanması ve vasküler yaşlanmanın en erken aşamada tanımlanması önemlidir.

8. Arteriyel sertlik parametrelerinden PWV, augmentasyon basıncı ve  $Alx$  değerleri; hemodinamik parametrelerden kardiyak debi, toplam vasküler direnç, kardiyak indeks; santral ve periferik kan basıncı değerleri O-KF'li ve N-KF'li çocuklarda benzerdi. Literatürde, farklı akciğer fonksiyon düzeylerine sahip KF'li çocuklarda arteriyel sertliği değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmaya en az üç ay içerisinde akut alevlenme geçirmemiş çocukların dahil edilmesi ve normale yakın akciğer fonksiyon düzeylerine sahip olmaları ve yaşlarının küçük olması gruplar arası farkın görülmemesine yol açtığını düşünmekteyiz. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinen vasküler değişikliklerin KF'li çocukların ileri yaşları için dikkate alınması gerektiğini düşünüyoruz.

9. Arteriyel sertlik değerlendirmesinde O-KF'li çocuklarda istirahat kalp hızı değeri N-KF'li çocuklara göre daha yüksek; istirahat atım hacmi değeri ise, daha düşük bulundu. İstirahat kalp hızında artma, istirahat atım hacmindeki azalmayı telafi etmenin bir yolu olabilir.

10. O-KF'li çocukların maksimal egzersiz kapasitesi testi kardiyovasküler sonuçlarından istirahat kalp hızı değeri N-KF'li çocuklara göre daha yüksekti. O-KF'li çocuklarda daha yüksek istirahat kalp hızı, egzersizle kardiyak debiyi artırma rezervini sınırlayan bir neden olabilir ve bu nedenle daha düşük  $VO_{2zirve}$  ile daha yüksek yoğunluklu aktivitelerin erken sonlandırılmasına neden olabilir. Çeşitli faktörlerin  $VO_{2zirve}$  değerini etkileyebileceğinde şiddetli havayolu obstrüksiyonu olan KF'li çocuklarda yapılacak gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

11. O-KF'li çocukların maksimal egzersiz kapasitesi testi metabolik sonuçlarından  $\%VO_{2zirve}$ , değeri N-KF'li çocuklara göre daha düşüktü. Çalışmamızda  $VO_{2zirve}$  değerleri her iki grupta  $<32$  mL/dk/kg altında olduğu bulundu.  $VO_{2zirve}$  değerinin, pulmoner, kardiyovasküler ve kas sistemlerinin birleşik kapasitesini yansıttığı göz önünde bulundurulduğunda, KF'li çocuklarda maksimal egzersiz kapasitenin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi, hastalık prognozunun belirlenmesi, kötüleşme görülmeden önlemlerin alınması, fizyolojik fonksiyon bozukluğunun yapı ve seviyesinin değerlendirilmesi açısından fayda sağlayabilir.

12. O-KF'li çocukların maksimal egzersiz kapasitesi testi ventilatuar ve gaz değişimi sonuçlarından  $VCO_{2zirve}$ ,  $VT_{zirve}$ ,  $W_{zirve}$  ve egzersiz süresi değerleri N-KF'li çocuklara göre daha düşük;  $VE/VCO_2$  ile sistolik kan basıncı bitiş değeri ise, daha yüksekti. Farklı şiddet düzeylerindeki KF'li çocukların ayrıntılı değerlendirilmesi, prognoza dair daha kapsamlı bilgi sağlayabilir.

13. Çalışmamızda O-KF'li ve N-KF'li çocuklarda endotelial fonksiyonlar ile solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi arasında ilişki saptamadık. Bu sonuçlar, delF508 mutasyonlarının sayısı toplam KF'li çocuk sayısının  $\% 35$ 'ini oluşturması ve normale yakın solunum fonksiyonuna sahip KF'li çocukların olmasından kaynaklanmış olabilir.

14. Çalışmanın sonucunda, N-KF'li çocuklarda arteriyel sertlik ile solunum fonksiyonları ilişkiliydi. Daha şiddetli havayolu hastalığının arteriyel sertlik üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Solunum fonksiyonu ile erken yaşta arteriyel sertlik arasında bir ilişki bulunması, ilişkinin temelini gelişimsel veya genetik olduğunu gösterebilir. Çalışmamızda, KF'li çocukların literatürdeki referans değerlerinden daha düşük PWV değerlerine sahip olması ve literatüre göre KF'li çocukların solunum fonksiyon etkileniminin az olması, KF'li çocuklarda makrovasküler fonksiyonlar (arteriyel sertlik) ile solunum fonksiyonları arasındaki literatürle uyumlu olmayan beklenmedik korelasyonları açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

15. O-KF'li ve N-KF'li çocuklarda arteriyel sertlik ile egzersiz kapasitesi kardiyovasküler, metabolik, ventilatuar ve gaz değişimi parametreleri açısından ilişkili bulundu. Literatürde KF'li çocuklarda arteriyel sertlik ve solunum fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Arteriyel sertlik sonucu oluşan

dilatasyon bozukluğunun, iskelet kaslarının daha az oksijen almasına neden olarak egzersiz kısıtlamasına yol açabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda gruplar arası PWV ve Alx değerlerinde fark olmaması ve KF'li çocuklarda eşlik eden hastalıkların olmaması, KF'li çocuklarda arteryel sertlik ile egzersiz kapasitesi arasındaki beklenmedik korelasyonları açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Arteryel sertlik düzeyini etkileyen faktörlerin belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamız farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF olan çocuklarda arteryel sertlik ve endotelyal fonksiyonlardaki değişiklikleri ve bu fonksiyonların egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisini ortaya koydu. Bu çalışma, farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda biyokimyasal belirteçlerle endotelyal fonksiyonu, osilometrik cihazla arteryel sertliği değerlendiren, KF'li çocuklarda arteryel sertlik ve endotelyal fonksiyonların egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin araştırılan ilk çalışmadır. KF'li çocuklarda havayolu obstrüksiyonuna bağlı olarak, arteryel sertlik, hemodinamik parametreler, periferik kas kuvveti, maksimal egzersiz kapasitesi etkilenirken, endotelyal fonksiyonda farklılıklar görülmemektedir. Farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki KF'li çocuklarda arteryel sertlik ile egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları arasında ilişkiyi gösterirken; endotelyal fonksiyon ile egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları arasında ilişki olmadığını ortaya koydu. Çalışmamızın sonuçlarının, KF'li çocukların pulmoner rehabilitasyon açısından kardiyovasküler sağlığın değerlendirilmesinde sağlık profesyonellerine ve araştırmacılara yön gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini belirlerken, arteryel sertlik ve endotelyal fonksiyonların dikkate alınması, bireye özel pulmoner rehabilitasyon programlarının belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Munkholm M, Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(3):171-7.
2. Boucher R. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J*. 2004;23(1):146-58.
3. Poore TS, Taylor-Cousar JL, Zemanick ET. Cardiovascular complications in cystic fibrosis: A review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2022;21(1):18-25.
4. Declercq M, Treps L, Carmeliet P, Witters P. The role of endothelial cells in cystic fibrosis. *J of Cyst Fibros*. 2019;18(6):752-61.
5. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest*. 2002;109(5):571-7.
6. Hilliard TN, Regamey N, Shute JK, Nicholson AG, Alton EW, Bush A, et al. Airway remodelling in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2007;62(12):1074-80.
7. Marshall B, Faro A, Elbert A, Fink A, Sewall A, Loeffler D, et al. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2021 Annual Data Report Cystic Fibrosis Foundation.
8. Plant BJ, Goss CH, Plant WD, Bell SC. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):164-74.
9. Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(9):357-75.
10. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993;88(4):1456-62.
11. Cheung Y, Brogan P, Pilla C, Dillon M, Redington A. Arterial distensibility in children and teenagers: normal evolution and the effect of childhood vasculitis. *Arch Dis Child*. 2002;87(4):348-51.
12. Poore S, Berry B, Eidson D, McKie KT, Harris RA. Evidence of vascular endothelial dysfunction in young patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2013;143(4):939-45.
13. Eising JB, van der Ent CK, Teske AJ, Vanderschuren MM, Uiterwaal CS, Meijboom FJ. Young patients with cystic fibrosis demonstrate subtle alterations of the cardiovascular system. *J Cyst Fibros*. 2018;17(5):643-9.
14. Buehler T, Steinmann M, Singer F, Regamey N, Casaulta C, Schoeni MH, et al. Increased arterial stiffness in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1536-7.
15. Kartal Öztürk G, Conkar S, Eşki A, Gülen F, Keskinoğlu A, Demir E. Evaluation of increased arterial stiffness in pediatric patients with cystic fibrosis by augmentation index and pulse wave velocity analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1147-53.

16. Öztürk GK, Eşki A, Çelik FÇ, Conkar S, Gülen F, Demir E, et al. Prospective evaluation of vascular changes in acute respiratory infections in children with cystic fibrosis. *Turk J Med Sci.* 2020;50(4):1007-14.
17. Ververs FA, Eikendal ALM, Kofink D, Nuboer R, Westenberg JJM, Hovenkamp GT, et al. Preclinical Aortic Atherosclerosis in Adolescents With Chronic Disease. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(14):e024675.
18. Kreslová M, Sýkorová A, Bittenglová R, Schwarz J, Pomahačová R, Jehlička P, et al. Age-Related Progression of Microvascular Dysfunction in Cystic Fibrosis: New Detection Ways and Clinical Outcomes. *Physiol Res.* 2021;70(6):893-903.
19. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893-9.
20. Dogru D, Çakır E, Şişmanlar T, Çobanoğlu N, Pekcan S, Çinel G, et al. Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. *Pediatric Pulmonol.* 2020;55(2):541-8.
21. Asfuroglu P, Sismanlar Eyuboglu T, Aslan AT, Gursoy TR, Emiralioglu N, Yalcin E, et al. The success of the Cystic Fibrosis Registry of Turkey for improvement of patient care. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(5):1245-52.
22. Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JAAPA.* 2017;30(5):23-7.
23. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
24. Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther.* 2015;145:19-34.
25. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA.* 2023;329(21):1859-71.
26. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16 Suppl 2:S70-s8.
27. Flume PA, Mogayzel PJ, Jr., Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):802-8.
28. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2021;397(10290):2195-211.
29. Rehani MR, Marcus MS, Harris AB, Farrell PM, Ren CL. Variation in cystic fibrosis newborn screening algorithms in the United States. *Pediatr Pulmonol.* 2023;58(3):927-33.
30. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181s:S4-S15.e1.
31. Garcia B, Flume PA. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):804-9.

32. McBennett KA, Davis PB. Toward a Broader Understanding of Cystic Fibrosis Epidemiology and Its Impact on Clinical Manifestations. *Clin Chest Med.* 2022;43(4):579-90.
33. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(4):220-5.
34. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros.* 2019;18(3):321-33.
35. Flume PA, Mogayzel PJ, Jr., Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(3):298-306.
36. Hayes D, Jr., Tobias JD, Mansour HM, Kirkby S, McCoy KS, Daniels CJ, et al. Pulmonary hypertension in cystic fibrosis with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(8):898-905.
37. Troosters T, Langer D, Vrijsen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2009;33(1):99-106.
38. Bellini SG, Chapman P, Szendre K, McDonald C, Williams N, Hopkin L, et al. Changes in handgrip strength in children with cystic fibrosis compared to children without cystic fibrosis. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;42:206-11.
39. Soltman S, Hicks RA, Naz Khan F, Kelly A. Body composition in individuals with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2021;26:100272.
40. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557-77.
41. Owen E, Williams JE, Davies G, Wallis C, Grant RL, Fewtrell MS. Growth, Body Composition, and Lung Function in Prepubertal Children with Cystic Fibrosis Diagnosed by Newborn Screening. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(6):1240-6.
42. Konstan MW, Pasta DJ, Wagener JS, VanDevanter DR, Morgan WJ. BMI fails to identify poor nutritional status in stunted children with CF. *J Cyst Fibros.* 2017;16(1):158-60.
43. Ritchie H, Nahikian-Nelms M, Roberts K, Gemma S, Shaikhkhalil A. The prevalence of aberrations in body composition in pediatric cystic fibrosis patients and relationships with pulmonary function, bone mineral density, and hospitalizations. *J Cyst Fibros.* 2021;20(5):837-42.
44. Engelen MP, Schroder R, Van der Hoorn K, Deutz NE, Com G. Use of body mass index percentile to identify fat-free mass depletion in children with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2012;31(6):927-33.
45. Papalexopoulou N, Dassios TG, Lunt A, Bartlett F, Perrin F, Bossley CJ, et al. Nutritional status and pulmonary outcome in children and young people with cystic fibrosis. *Respir Med.* 2018;142:60-5.

46. Mauch RM, Kmit AH, Marson FA, Levy CE, Barros-Filho AA, Ribeiro JD. Association of growth and nutritional parameters with pulmonary function in cystic fibrosis: a literature review. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(4):503-9.
47. Calella P, Valerio G, Thomas M, McCabe H, Taylor J, Brodli M, et al. Association between body composition and pulmonary function in children and young people with cystic fibrosis. *Nutrition.* 2018;48:73-6.
48. Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. *Front Pediatr.* 2014;2:33.
49. Engelen MP, Com G, Deutz NE. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(6):515-20.
50. Klijn PH, Terheggen-Lagro SW, Van Der Ent CK, Van Der Net J, Kimpen JL, Helders PJ. Anaerobic exercise in pediatric cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(3):223-9.
51. Rodriguez-Miguel P, Erickson ML, McCully KK, Harris RA. CrossTalk proposal: Skeletal muscle oxidative capacity is altered in patients with cystic fibrosis. *J Physiol.* 2017;595(5):1423-5.
52. Gruet M, Troosters T, Verges S. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *J Cyst Fibros.* 2017;16(5):538-52.
53. Arikan H, Yatar İ, Calik-Kutukcu E, Aribas Z, Saglam M, Vardar-Yagli N, et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Res Dev Disabil.* 2015;45-46:147-56.
54. de Meer K, Gulmans VA, van Der Laag J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):748-54.
55. Vendrusculo FM, Bueno GS, Gheller MF, Campos NE, Schiwe D, de Almeida IS, et al. Peripheral muscle strength is associated with aerobic fitness and use of antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(5):e14050.
56. Cardoso J, Scalco J, Mucha F, Caputo F, Schivinski CS. Relationship between peripheral muscle strength, exercise capacity and body composition in children and adolescents with cystic fibrosis. *Physiother Theory Pract.* 2022;38(13):3010-7.
57. Stein L, Pacht C, Junge S, Kaeding TS, Kück M, Maassen N, et al. Skeletal Muscle Function in Young Patients With Cystic Fibrosis. *Pediatr Exerc Sci.* 2016;28(3):364-73.
58. Wind AE, Takken T, Helders PJ, Engelbert RH. Is grip strength a predictor for total muscle strength in healthy children, adolescents, and young adults? *Eur J Pediatr.* 2010;169(3):281-7.
59. Adair D, Hider A, Filbrun AG, Tapley C, Bouma S, Iwanicki C, et al. Assessing the Utility of an Outpatient Exercise Program for Children With Cystic Fibrosis: A Quality Improvement Project. *Front Pediatr.* 2021;9:734292.

60. Sahlberg ME, Svantesson U, Thomas EM, Strandvik B. Muscular strength and function in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2005;127(5):1587-92.
61. Hulzebos HJ, Jeneson JA, van der Ent CK, Takken T. CrossTalk opposing view: Skeletal muscle oxidative capacity is not altered in cystic fibrosis patients. *J Physiol*. 2017;595(5):1427-8.
62. Coelho CC, Aquino EDS, Diniz ALR, Santos MDS, Oliveira LC, Poeiras PTC, et al. Tissue oxygenation in peripheral muscles and functional capacity in cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Exp Physiol*. 2020;105(9):1571-8.
63. Tomlinson OW, Barker AR, Fulford J, Wilson P, Shelley J, Oades PJ, et al. Skeletal muscle contributions to reduced fitness in cystic fibrosis youth. *Front Pediatr*. 2023;11:1211547.
64. 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. *Exp Physiol*. 2016;101(3):421-31.
65. Caterini JE, Ratjen F, Barker AR, Williams CA, Rendall K, Schneiderman JE, et al. Exercise intolerance in cystic fibrosis-the role of CFTR modulator therapies. *J Cyst Fibros*. 2022;21(2):282-92.
66. Saynor ZL, Gruet M, McNarry MA, Button B, Morrison L, Wagner M, et al. Guidance and standard operating procedures for functional exercise testing in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(169).
67. Tomlinson OW, Saynor ZL, Stevens D, Antoun J, Urquhart DS, Williams CA. Survey of exercise testing and training in cystic fibrosis clinics in the UK: a decade of progress. *BMJ Open*. 2023;13(4):e072461.
68. Hebestreit H, Hulzebos EHJ, Schneiderman JE, Karila C, Boas SR, Kriemler S, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Provides Additional Prognostic Information in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(8):987-95.
69. Hulzebos EH, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, Twisk JW, Arets HG, van der Ent CK, et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(11):2047-52.
70. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(1):50-4.
71. Kampouras A, Hatziagorou E, Kalantzis T, Avramidou V, Kontouli K, Kirvassilis F, et al. The Fitter the Better? Cardiopulmonary Exercise Testing Can Predict Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Children (Basel)*. 2021;8(6).
72. Burghard M, Takken T, Nap-van der Vlist MM, Nijhof SL, van der Ent CK, Heijerman HGM, et al. Physiological predictors of cardiorespiratory fitness in children and adolescents with cystic fibrosis without ventilatory limitation. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:17534666211070143.
73. Du Berry C, Westrupp N, Shanthikumar S, Welsh L. Associations between peak oxygen uptake, lung function, and bronchiectasis in children with cystic fibrosis in the era of CFTR modulators. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(6):1490-5.

74. Hatziagorou E, Kampouras A, Avramidou V, Georgopoulou V, Kirvasilis F, Kontouli K, et al. Exercise responses are related to structural lung damage in CF pulmonary disease. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(9):914-20.
75. Weir E, Burns PD, Devenny A, Young D, Paton JY. Cardiopulmonary exercise testing in children with cystic fibrosis: one centre's experience. *Arch Dis Child.* 2017;102(5):440-4.
76. Abdelbasset WK, Soliman GS, Elshehawy AA, Alrawaili SM. Exercise capacity and muscle fatiguability alterations following a progressive maximal exercise of lower extremities in children with cystic fibrosis. *Afr Health Sci.* 2018;18(4):1236-42.
77. Tucker MA, Berry B, Seigler N, Davison GW, Quindry JC, Eidson D, et al. Blood flow regulation and oxidative stress during submaximal cycling exercise in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):256-63.
78. Vandekerckhove K, Keyzer M, Cornette J, Coomans I, Pyl F, De Baets F, et al. Exercise performance and quality of life in children with cystic fibrosis and mildly impaired lung function: relation with antibiotic treatments and hospitalization. *Eur J Pediatr.* 2017;176(12):1689-96.
79. Stevens D, Oades PJ, Williams CA. Airflow limitation following cardiopulmonary exercise testing and heavy-intensity intermittent exercise in children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2015;174(2):251-7.
80. Fielding J, Brantley L, Seigler N, McKie KT, Davison GW, Harris RA. Oxygen uptake kinetics and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(7):647-54.
81. Kampouras A, Hatziagorou E, Avramidou V, Georgopoulou V, Kirvassilis F, Hebestreit H, et al. Ventilation efficiency to exercise in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(10):1584-90.
82. Saunders T, Burgner D, Ranganathan S. Identifying and preventing cardiovascular disease in patients with cystic fibrosis. *Nat Cardiovasc Res.* 2022;1(3):187-8.
83. Noe J, Petrusca D, Rush N, Deng P, VanDemark M, Berdyshev E, et al. CFTR regulation of intracellular pH and ceramides is required for lung endothelial cell apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;41(3):314-23.
84. Verhaeghe C, Tabruyn SP, Oury C, Bours V, Griffioen AW. Intrinsic pro-angiogenic status of cystic fibrosis airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;356(3):745-9.
85. Hadi YB, Lakhani DA, Naqvi SF, Fatima NU, Sarwari AR. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis: A multicenter retrospective research network study. *Respir Med.* 2021;188:106606.
86. Sullivan MM, Moss RB, Hindi RD, Lewiston NJ. Supraventricular tachycardia in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1986;90(2):239-42.
87. Florea VG, Florea ND, Sharma R, Coats AJ, Gibson DG, Hodson ME, et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. *Chest.* 2000;118(4):1063-8.

88. De Wolf D, Franken P, Piepsz A, Dab I. Left ventricular perfusion deficit in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25(2):93-8.
89. Florêncio R, Fregonezi G, Brilhante S, Borghi-Silva A, Dias F, Resqueti V. Heart rate variability at rest and after the 6-minute walk test (6MWT) in children with cystic fibrosis. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(5):419-26.
90. Lieberman J, Rodbard S. Low blood pressure in young adults with cystic fibrosis: an effect of chronic salt loss in sweat? *Ann Intern Med*. 1975;82(6):806-8.
91. Super M, Irtiza-Ali A, Roberts SA, Schwarz M, Young M, Smith A, et al. Blood pressure and the cystic fibrosis gene: evidence for lower pressure rises with age in female carriers. *Hypertension*. 2004;44(6):878-83.
92. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1056-61.
93. Nowak JK, Wykrętowicz A, Mądry E, Krauze T, Drzymała-Czyż S, Krzyżanowska-Jankowska P, et al. Preclinical atherosclerosis in cystic fibrosis: Two distinct presentations are related to pancreatic status. *J Cyst Fibros*. 2022;21(1):26-33.
94. Derella CC, Lee N, Crandall R, Blackburn M, Looney J, Mangieri A, et al. Assessment of endothelial function is reproducible in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(6):772-7.
95. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol*. 2019;10:1568.
96. Ooi BK, Chan KG, Goh BH, Yap WH. The Role of Natural Products in Targeting Cardiovascular Diseases via Nrf2 Pathway: Novel Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Front Pharmacol*. 2018;9:1308.
97. Boulanger CM. Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(4):e26-31.
98. Yildiz P, Oflaz H, Cine N, Genchallac H, Erginel-Unaltuna N, Yildiz A, et al. Endothelial dysfunction in patients with asthma: the role of polymorphisms of ACE and endothelial NOS genes. *J Asthma*. 2004;41(2):159-66.
99. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res*. 2017;18(1):20.
100. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci*. 2015;30(9):1213-25.
101. Kasprzak JD, Kłosińska M, Drozd J. Clinical aspects of assessment of endothelial function. *Pharmacol Rep*. 2006;58 Suppl:33-40.
102. McLenachan JM, Williams JK, Fish RD, Ganz P, Selwyn AP. Loss of flow-mediated endothelium-dependent dilation occurs early in the development of atherosclerosis. *Circulation*. 1991;84(3):1273-8.
103. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2014;25(8):713-24.

104. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
105. Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, Faita F, Taddei S. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction. *Curr Pharm Des*. 2008;14(35):3715-22.
106. Hancox RJ, Thomas L, Williams MJA, Sears MR. Associations between lung and endothelial function in early middle age. *Respirology*. 2020;25(1):89-96.
107. Reverri EJ, Morrissey BM, Cross CE, Steinberg FM. Inflammation, oxidative stress, and cardiovascular disease risk factors in adults with cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med*. 2014;76:261-77.
108. Green CE. Lung function and endothelial dysfunction: Is there a relationship without the presence of lung disease? *Respirology*. 2020;25(1):49-50.
109. Levy H, Kalish LA, Huntington I, Weller N, Gerard C, Silverman EK, et al. Inflammatory markers of lung disease in adult patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(3):256-62.
110. De Rose V, Oliva A, Messore B, Grosso B, Mollar C, Pozzi E. Circulating adhesion molecules in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1234-9.
111. Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, Harjes U, Wong BW, Carmeliet P. Endothelial Cell Metabolism. *Physiol Rev*. 2018;98(1):3-58.
112. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*. 2005;438(7070):932-6.
113. Siahianidou T, Nicolaidou P, Doudounakis S, Georgouli E, Papadimitriou A, Karpathios T. Plasma immunoreactive endothelin levels in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2000;89(8):915-20.
114. Matz RL, Schott C, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclooxygenase products. *Physiol Res*. 2000;49(1):11-8.
115. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim P, Vitorino PVO, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):253-8.
116. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.
117. Mozos I, Maidana JP, Stoian D, Stehlik M. Gender Differences of Arterial Stiffness and Arterial Age in Smokers. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(6).
118. Weber T, Chirinos JA. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39(43):3847-54.
119. Lee GP, Kim HL. Incremental value of the measures of arterial stiffness in cardiovascular risk assessment. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(1):6.

120. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(4):975-84.
121. Nelson AJ, Puri R, Nicholls SJ, Dundon BK, Richardson JD, Sidharta SL, et al. Aortic distensibility is associated with both resting and hyperemic coronary blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317(4):H811-h9.
122. Kiefer CR, McKenney JB, Trainor JF, Snyder LM. Pulse-pressure-driven neutral lipid accumulation and correlative proinflammatory markers of accelerated atherogenesis. *Atherosclerosis.* 2005;183(1):17-24.
123. Vigen T, Ihle-Hansen H, Lyngbakken MN, Berge T, Thommessen B, Ihle-Hansen H, et al. Carotid Atherosclerosis is Associated with Middle Cerebral Artery Pulsatility Index. *J Neuroimaging.* 2020;30(2):233-9.
124. Kim HL, Kim SH. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:41.
125. Hull JH, Garrod R, Ho TB, Knight RK, Cockcroft JR, Shale DJ, et al. Increased augmentation index in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1322-8.
126. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.
127. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105(5):1652-60.
128. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1753-60.
129. Regnault V, Lacolley P, Laurent S. Arterial Stiffness: From Basic Primers to Integrative Physiology. *Annu Rev Physiol.* 2024;86:99-121.
130. Westerhof N, Sipkema P, van den Bos GC, Elzinga G. Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc Res.* 1972;6(6):648-56.
131. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1237-63.
132. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation.* 2002;105(10):1202-7.
133. Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen TP. Effects of Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness Progression on the Risk of Overweight/Obesity and Elevated Blood Pressure/Hypertension: a Cross-Lagged Cohort Study. *Hypertension.* 2022;79(1):159-69.

134. Spronck B, Heusinkveld MH, Vanmolkot FH, Roodt JO, Hermeling E, Delhaas T, et al. Pressure-dependence of arterial stiffness: potential clinical implications. *J Hypertens*. 2015;33(2):330-8.
135. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
136. Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G, Vitale G, Fraschini N, Bigoni M, et al. Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens*. 1999;17(8):1117-23.
137. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshide S, Kita Y, et al. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension*. 2017;69(6):1045-52.
138. Climie RE, Alastruey J, Mayer CC, Schwarz A, Laucyte-Cibulskiene A, Voicehovska J, et al. Vascular ageing: moving from bench towards bedside. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(11):1101-17.
139. O'Rourke MF, Pauca AL. Augmentation of the aortic and central arterial pressure waveform. *Blood Press Monit*. 2004;9(4):179-85.
140. Parittotokkaporn S, de Castro D, Lowe A, Pylypchuk R. Carotid Pulse Wave Analysis: Future Direction of Hemodynamic and Cardiovascular Risk Assessment. *JMA J*. 2021;4(2):119-28.
141. Pessoa BP, Velloso M, Inácio É P, Otoni CO, de Fuccio MB, Rezende BA, et al. Subclinical vascular, hemodynamic and arterial stiffness changes in adults with cystic fibrosis: cross-sectional observational study. *Sci Rep*. 2024;14(1):13178.
142. Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, Berry KL, Liang YL, Dewar EM, et al. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. *J Hypertens*. 2001;19(12):2197-203.
143. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-15.
144. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139-46.
145. Nakade T, Adachi H, Murata M, Naito S. Poor Increase in Pulse Pressure During Cardiopulmonary Exercise Testing Predicts Cardiovascular Death of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ J*. 2020;84(9):1519-27.
146. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90.

147. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
148. Lu Y, Pechlaner R, Cai J, Yuan H, Huang Z, Yang G, et al. Trajectories of Age-Related Arterial Stiffness in Chinese Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):870-80.
149. Kılıç A. Reference pulse wave velocity values in a healthy, normotensive Turkish population. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(5):373-8.
150. Kang J, Kim HL, Lim WH, Seo JB, Zo JH, Kim MA, et al. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and invasively measured aortic pulse pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(3):462-8.
151. Vivodtzev I, Tamisier R, Baguet JP, Borel JC, Levy P, Pépin JL. Arterial stiffness in COPD. *Chest*. 2014;145(4):861-75.
152. Wu Z, Zhang H, Jiang Y, Li Z, Wang Y, Tian Y, et al. Association of Abnormal Lung Function and Its Subtypes With Arterial Stiffness: A Longitudinal Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(1):e029929.
153. Okamoto M, Shipley MJ, Wilkinson IB, McEniery CM, Valencia-Hernández CA, Singh-Manoux A, et al. Does Poorer Pulmonary Function Accelerate Arterial Stiffening?: A Cohort Study With Repeated Measurements of Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity. *Hypertension*. 2019;74(4):929-35.
154. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry 2021 Annual Data Report Cystic Fibrosis Foundation; 2021.
155. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G\* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41(4):1149-60.
156. Ozturk A, Mazicioglu MM, Hatipoglu N, Budak N, Keskin G, Yazlak Z, et al. Reference body mass index curves for Turkish children 6 to 18 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(9):827-36.
157. Andaki AC, Quadros T, Gordia AP, Mota J, Tinôco AL, Mendes EL. Skinfold reference curves and their use in predicting metabolic syndrome risk in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:490-6.
158. Houtkooper L, Going S. Body composition: how should it be measured? Does it affect sport performance. *Sports Science Exchange*. 1994;7(5):1-10.
159. Domènech-Clar R, Lopez-Andreu J, Compte-Torrero L, De Diego-Damia A, Macian-Gisbert V, Perpina-Tordera M, et al. Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(2):126-32.
160. Society ER. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists/Scientists) Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond; 2020.
161. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702.

162. Lanza FC, de Moraes Santos ML, Selman JPR, Silva JC, Marcolin N, Santos J, et al. Correction: reference equation for respiratory pressures in pediatric population: a multicenter Study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0146089.
163. Hébert LJ, Maltais DB, Lepage C, Saulnier J, Crête M, Perron M. Isometric muscle strength in youth assessed by hand-held dynamometry: A feasibility, reliability, and validity study: A feasibility, reliability, and validity study. *Pediatr Phys Ther*. 2011;23(3):289-99.
164. Orsso CE, Tibaes JR, Oliveira CL, Rubin DA, Field CJ, Heymsfield SB, et al. Low muscle mass and strength in pediatrics patients: Why should we care? *Clin Nutr*. 2019;38(5):2002-15.
165. Ramírez-Vélez R, Peña-Ibagón JC, Martínez-Torres J, Tordecilla-Sanders A, Correa-Bautista JE, Lobelo F, et al. Handgrip strength cutoff for cardiometabolic risk index among Colombian children and adolescents: The FUPRECOL Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):42622.
166. Beenakker E, Van der Hoeven J, Fock J, Maurits N. Reference values of maximum isometric muscle force obtained in 270 children aged 4–16 years by hand-held dynamometry. *Neuromuscul Disord*. 2001;11(5):441-6.
167. Häger-Ross C, Rösblad B. Norms for grip strength in children aged 4-16 years. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):617-25.
168. Kartal Y, Bozdemir Özel C, Çakmak A, Sonbahar Ulu H, İnal İnce D, Ademhan Tural D, et al. The relationship between lung function, exercise capacity, oxidant and antioxidant response in primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis. *Turk J Pediatr*. 2024;66(3):309-22.
169. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):9-16.
170. Reshetnik A, Gohlisch C, Zidek W, Tölle M, van der Giet M. Validation of the Tel-O-GRAPH, a new oscillometric blood pressure-measuring device, according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit*. 2016;21(5):307-9.
171. Reshetnik A, Gohlisch C, Tölle M, Zidek W, Van Der Giet M. Oscillometric assessment of arterial stiffness in everyday clinical practice. *Hypertens Res*. 2017;40(2):140-5.
172. Godfrey S. Exercise testing in children. WB Saunders, London; 1974.
173. Hebestreit H, Arets HG, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EH, et al. Statement on exercise testing in cystic fibrosis. *Respiration*. 2015;90(4):332-51.
174. Gruber W, Orenstein D, Braumann K, Hüls G. Health-related fitness and trainability in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(10):953-64.
175. Hebestreit H. Exercise testing in children—what works, what doesn't, and where to go? *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:S11-S4.

176. Radtke T, Khattab K, Eser P, Kriemler S, Saner H, Wilhelm M. Puberty and microvascular function in healthy children and adolescents. *J Pediatr.* 2012;161(5):887-91. e1.
177. Verschuren O, Maltais DB, Takken T. The 220-age equation does not predict maximum heart rate in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(9):861-4.
178. Blanchard J, Blais S, Chetaille P, Bisson M, Counil FP, Huard-Girard T, et al. New reference values for cardiopulmonary exercise testing in children. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(6):1125.
179. Armstrong N, Van Mechelen W. *Paediatric exercise science and medicine.* USA: Oxford University Press; 2008.
180. Robertson RJ, Goss FL, Boer NF, Peoples JA, Foreman AJ, Dabayeb IM, et al. Children's OMNI scale of perceived exertion: mixed gender and race validation. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(2):452.
181. Duke PM, Litt IF, Gross RT. Adolescents' self-assessment of sexual maturation. *Pediatrics.* 1980;66(6):918-20.
182. Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik (1. Basım). Ankara: Art Ofset Matbaacılık Yayıncılık Organizasyon; 2011;95:468-74.
183. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences. The analysis of variance and covariance.* 2<sup>nd</sup> edition. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 1988.
184. Hak SF, Arets HGM, van der Ent CK, van der Kamp HJ. Rapid early increase in BMI is associated with impaired longitudinal growth in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(8):1209-15.
185. Başaran AE, Başaran A, Kocacik DF, Alper Ö, Acican D, Bingöl A. Initial regional evaluation of the Cystic Fibrosis Newborn Screening Program: data from the Mediterranean coast of Turkey. *Turk J Med Sci.* 2019;49(6):1655-61.
186. Greve JH, Mørk F, Jensen AK, Kaur S, Madsen JOB, Bugge A, et al. Lipid levels in a cohort of healthy Danish schoolchildren ages 5 to 17 years. *Scand J Clin Lab Invest.* 2024;84(4):285-95.
187. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation.* 2004;109(16):1955-9.
188. Szczesniak R, Andrinopoulou ER, Su W, Afonso PM, Burgel PR, Cromwell E, et al. Lung Function Decline in Cystic Fibrosis: Impact of Data Availability and Modeling Strategies on Clinical Interpretations. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(7):958-68.
189. Bravo MP, Balboa P, Torrejón C, Bozzo R, Boza ML, Contreras I, et al. Bone mineral density, lung function, vitamin D and body composition in children and adolescents with cystic fibrosis: a multicenter study. *Nutr Hosp.* 2018;35(4):789-95.

190. Gomes A, Hutcheon D, Ziegler J. Association Between Fat-Free Mass and Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis: A Narrative Review. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(5):715-27.
191. Calella P, Valerio G, Brodlie M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and Methods Used for the Assessment of Body Composition in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(5):701-14.
192. de Meer K, Gulmans VA, Westerterp KR, Houwen RH, Berger R. Skinfold measurements in children with cystic fibrosis: monitoring fat-free mass and exercise effects. *Eur J Pediatr.* 1999;158(10):800-6.
193. Chaves CR, Britto JA, Oliveira CQ, Gomes MM, Cunha AL. Association between nutritional status measurements and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(5):409-14.
194. Kurtoğlu S, Mazıcıoğlu MM, Öztürk A, Hatipoğlu N, Çiçek B, Zararsız G. Fat and Fat Free Mass Index Reference Percentiles of Healthy Turkish Children and Adolescent in Turkey: Fat and fat free mass index reference percentiles. *The Journal of Pediatric Academy.* 2020;1(1):8-15.
195. Muster V, Gütl K, Pregartner G, Berghold A, Schweiger L, Jud P, et al. Lower Lean Mass Is Associated with Greater Arterial Stiffness in Patients with Lower Extremity Artery Disease. *J Pers Med.* 2021;11(9).
196. Heinzmann-Filho JP, Marostica PJ, Donadio MV. Ventilatory muscle strength in cystic fibrosis patients: a literature review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012;77(3-4):134-8.
197. Dassios T, Katelari A, Doudounakis S, Mantagos S, Dimitriou G. Respiratory muscle function in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(9):865-73.
198. Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, Piva TC, Marostica PJ, Donadio MV. Inspiratory Muscle Strength and Endurance in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *Respir Care.* 2016;61(2):184-91.
199. Sovtic A, Minic P, Markovic-Sovtic G, Trajkovic GZ. Respiratory Muscle Strength and Exercise Performance in Cystic Fibrosis-A Cross Sectional Study. *Front Pediatr.* 2018;6:244.
200. Ozipek M, Arikan H, Calik-Kutukcu E, Kerem-Gunel M, Saglam M, Inal-Ince D, et al. Deviations of body functions and structure, activity limitations, and participation restrictions of the International Classification of Functioning, Disability, and Health model in children with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1207-16.
201. König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep.* 2021;11(1):2906.
202. Becker PJ, Nieman Carney L, Corkins MR, Monczka J, Smith E, Smith SE, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(12):1988-2000.

203. Wells GD, Wilkes DL, Schneiderman JE, Rayner T, Elmi M, Selvadurai H, et al. Skeletal muscle metabolism in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Res*. 2011;69(1):40-5.
204. Lamhonwah AM, Bear CE, Huan LJ, Kim Chiaw P, Ackerley CA, Tein I. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: Dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. *Ann Neurol*. 2010;67(6):802-8.
205. Declercq M, Treps L, Carmeliet P, Witters P. The role of endothelial cells in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(6):752-61.
206. Andrýs C, Pozler O, Krejsek J, Derner V, Drahosová M, Kopecký O. Serum soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1 and sE-selectin) in healthy school aged children and adults. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2000;43(3):103-6.
207. Watts KD, McColley SA. Elevated vascular endothelial growth factor is correlated with elevated erythropoietin in stable, young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(7):683-7.
208. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, Saito Y, Temma S, Matsumura M, et al. Plasma endothelin levels in healthy children: high values in early infancy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17 Suppl 7:S404-5.
209. Rodriguez-Miguel P, Thomas J, Seigler N, Crandall R, McKie KT, Forseen C, et al. Evidence of microvascular dysfunction in patients with cystic fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(11):H1479-85.
210. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age Ageing*. 2007;36(1):43-8.
211. Hidvégi EV, Illyés M, Molnár FT, Cziráki A. Influence of body height on aortic systolic pressure augmentation and wave reflection in childhood. *J Hum Hypertens*. 2015;29(8):495-501.
212. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circ J*. 2010;74(11):2257-62.
213. Santos LMD, Gomes IC, Pinho JF, Neves-Alves CM, Magalhães GS, Campagnole-Santos MJ, et al. Predictors and reference equations for augmentation index, an arterial stiffness marker, in healthy children and adolescents. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e2350.
214. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525 Pt 1(Pt 1):263-70.
215. Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens*. 2003;21(3):463-72.
216. McEniery CM, Yasmin, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Munnery M, Hickson SS, et al. The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension*. 2010;56(4):591-7.

217. Hidvégi EV, Jakab AE, Lenkey Z, Bereczki C, Cziráki A, Illyés M. Updated and revised normal values of aortic pulse wave velocity in children and adolescents aged 3-18 years. *J Hum Hypertens*. 2021;35(7):604-12.
218. Kobe J, Mishra N, Arya VK, Al-Moustadi W, Nates W, Kumar B. Cardiac output monitoring: Technology and choice. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(1):6-17.
219. Takemoto R, Uchida HA, Toda H, Okada K, Otsuka F, Ito H, et al. Total vascular resistance, augmentation index, and augmentation pressure increase in patients with peripheral artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(32):e26931.
220. Crystal GJ, Assaad SI, Heerd PM. Cardiovascular physiology: integrative function. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*: Elsevier; 2019; 473-519.
221. Zuo J, Chao H, Tang B, Avolio AP, Schlaich MP, Nolde JM, et al. Female Gender Is Associated with Higher Susceptibility of Weight Induced Arterial Stiffening and Rise in Blood Pressure. *J Clin Med*. 2021;10(16).
222. Uygur Ö, Aydoğdu A. Normal electrocardiogram values of healthy children. *Turk Pediatri Ars*. 2019;54(2):93-104.
223. Teixeira de Carvalho EF, Aletti F, Costa IP, Gomes E, da Silva NP, Damasceno N, et al. Evaluation of autonomic modulation of lung function and heart rate in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(1):120-8.
224. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J*. 2010;159(4):612-9.e3.
225. Koskela JK, Tahvanainen A, Haring A, Tikkakoski AJ, Ilveskoski E, Viitala J, et al. Association of resting heart rate with cardiovascular function: a cross-sectional study in 522 Finnish subjects. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:102.
226. Swisher AK, Hebestreit H, Mejia-Downs A, Lowman JD, Gruber W, Nippins M, et al. Exercise and habitual physical activity for people with cystic fibrosis: expert consensus, evidence-based guide for advising patients. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2015;26(4):85-98.
227. Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ, Williams CA. Impaired aerobic function in patients with cystic fibrosis during ramp exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(12):2271-8.
228. van der Ven JPG, Sadighy Z, Valsangiacomo Buechel ER, Sarikouch S, Robbers-Visser D, Kellenberger CJ, et al. Multicentre reference values for cardiac magnetic resonance imaging derived ventricular size and function for children aged 0-18 years. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(1):102-13.
229. Sellers ZM, Kovacs A, Weinheimer CJ, Best PM. Left ventricular and aortic dysfunction in cystic fibrosis mice. *J Cyst Fibros*. 2013;12(5):517-24.
230. Totani L, Plebani R, Piccoli A, Di Silvestre S, Lanuti P, Recchiuti A, et al. Mechanisms of endothelial cell dysfunction in cystic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(12):3243-53.

231. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-45.
232. Canning BJ. Reflex regulation of airway smooth muscle tone. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(3):971-85.
233. Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ, Williams CA. A protocol to determine valid  $\dot{V}O_2\text{max}$  in young cystic fibrosis patients. *J Sci Med Sport*. 2013;16(6):539-44.
234. Pianosi P, LeBlanc J, Almudevar A. Relationship between FEV1 and peak oxygen uptake in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(4):324-9.
235. Parazzi PL, Marson FA, Ribeiro MA, Schivinski CI, Ribeiro JD. Ventilatory Efficiency in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Dis Markers*. 2015;2015:546891.
236. Takken T, Sonbahar Ulu H, Hulzebos EHJ. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in children with respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(7):691-701.
237. Amedro P, Matecki S, Pereira Dos Santos T, Guillaumont S, Rhodes J, Yin SM, et al. Reference Values of Cardiopulmonary Exercise Test Parameters in the Contemporary Paediatric Population. *Sports Med Open*. 2023;9(1):68.
238. Rhodes J, Ubeda Tikkanen A, Jenkins KJ. Exercise testing and training in children with congenital heart disease. *Circulation*. 2010;122(19):1957-67.
239. Williams CA, Wedgwood KCA, Mohammadi H, Prouse K, Tomlinson OW, Tsaneva-Atanasova K. Cardiopulmonary responses to maximal aerobic exercise in patients with cystic fibrosis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211219.
240. Rowland T. *Ventilation responses*. *Children's Exercise Physiology* Champaign, IL: Human Kinetics; 2005;135-47.
241. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154).
242. Fernie JC, Silveira LJ, Jacobsen R, Rausch CM. Cardiopulmonary exercise testing in children and adolescents at moderate altitude: New normative values. *Int J Cardiol*. 2025;422:132977.
243. Mayr FX, Bertram A, Cario H, Frühwald MC, Groß HJ, Groening A, et al. Influence of Turkish origin on hematology reference intervals in the German population. *Sci Rep*. 2021;11(1):21074.
244. de Meer K, Jeneson JA, Gulmans VA, van der Laag J, Berger R. Efficiency of oxidative work performance of skeletal muscle in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1995;50(9):980-3.
245. Hulzebos H, Werkman M, Bongers B, Arets H, Takken T. Mechanisms of exercise limitation in cystic fibrosis: a literature update of involved mechanisms. *Diet and Exercise in Cystic Fibrosis*. 2015:291-7.
246. Zanolì L VC. Lung Dysfunction and Increased Arterial Stiffness: Causality or Epiphenomenon? *Angiology*. 2022;73(10):901-2.

247. Merrilees MJ, Ching PS, Beaumont B, Hinek A, Wight TN, Black PN. Changes in elastin, elastin binding protein and versican in alveoli in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2008;9(1):41.
248. Mahmud A, McNulty M, McGovern E, Spiers J, Kavanagh P, Tolan M, et al. Arterial stiffness is associated with elastin fragmentation and medial collagen content in the human aorta. *Eur Heart J.* 2020;41(Supplement\_2):ehaa946. 2706.
249. Ayer JG, Belousova EG, Harmer JA, Toelle B, Celermajer DS, Marks GB. Lung function is associated with arterial stiffness in children. *PLoS One.* 2011;6(10):e26303.

## 8. EKLER

## EK-1: Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-09

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 07 OCAK 2020 SALI  
**Toplantı No** : 2020/01  
**Proje No** : GO 19/1156 (Değerlendirme Tarihi: 03.12.2019)  
**Karar No** : 2020/01-27

Üniversitemiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi öğretim üyelerinden Prof. Dr. Deniz İnal İNCE'nin sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Elmas Ebru Güneş YALÇIN, Doç. Dr. Murat Timur BUDAK, Doç. Dr. Nagehan EMİRALIOĞLU, Arş. Gör. Aslıhan ÇAKMAK, Arş. Gör. Yasemin KARTAL, Uzm. Dr. Beste ÖZSEZEN ile birlikte çalışacakları ve Uzm. Fzt. Senem ŞİMŞEK'in doktora tezi olan, GO 19/1156 kayıt numaralı, "**Farklı Obstrüksiyon Şiddetlerindeki Kistik Fibrozisli Çocuklarda Mikro ve Makrovasküler Fonksiyonların, Egzersiz Kapasitesi ve Solunum Fonksiyonları ile İlişkisinin Araştırılması**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 08 Ocak 2020-08 Ocak 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

- |                                  |          |                                   |
|----------------------------------|----------|-----------------------------------|
| 1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN     | (Başkan) | 9. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR      |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU  | (Üye)    | 10. Doç. Dr. Can Ebru KURT        |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAĞLAM  | (Üye)    | 11. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL   |
| 4. Prof. Dr. Necdî SAĞLAM        | (Üye)    | 12. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ     |
| İZİNLİ                           |          |                                   |
| 5. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL | (Üye)    | 13. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR     |
| 6. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU  | (Üye)    | 14. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN |
| 7. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK     | (Üye)    | 15. Av. Meltem ONURLU (Üye)       |
| 8. Doç. Dr. Gözde GİRGİN         | (Üye)    |                                   |

**EK-2: Aydınlatılmış Onam Formu**

**‘FARKLI OBSTRÜKSİYON ŞİDDETLERİNDEKİ KİSTİK FİBROZİSLİ  
ÇOCUKLARDA MİKRO VE MAKROVASKÜLER FONKSİYONLARIN,  
EGZERSİZ KAPASİTESİ VE SOLUNUM FONKSİYONLARI İLE  
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI’ ÇALIŞMASI İÇİN ÇOCUK RIZA FORMU**

***(Fizyoterapistin Beyanı)***

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Uzman Fizyoterapist Senem ŞİMŞEK, Kistik fibrozis (KF) hastalığı olan çocuk ve gençlerde bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalarda küçük ve büyük kan damarlarının fonksiyonlarının araştırılması, karşılaştırılması, egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin belirlenmesidir. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Bu araştırmaya katılmayı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, Prof. Dr. Deniz İnal İnce, Prof. Dr. Elmas Ebru Güneş Yalçın, Prof. Dr. Suna Sabuncuoğlu, Doç. Dr. Murat Timur Budak, Doç. Dr. Nagehan Emiralioglu, Uzm. Dr. Meltem Akgül Erdal, Ar. Gör. Aslıhan Çakmak ve Ar. Gör. Yasemin Kartal ile birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan; senden 1 kez kan (10mL) alacağız. Kan alınırken canın biraz acıyabilir ama çabuk geçecektir.

Yapılacak analizlere ek olarak, bazı değerlendirmeler yapacağız. Vücut yağ ölçümünü, solunum fonksiyonlarını, solunum ve el-bacak kas kuvvetlerini değerlendireceğiz ve bu değerlendirmeleri en az üç defa yapacağız. Tansiyon aletine benzeyen bir cihazla kan damarlarının fonksiyonlarını değerlendireceğiz, bu ölçüm yaklaşık 15-20 dakika sürecektir. Egzersiz kapasiteni bisiklet testi ile değerlendireceğiz, bu test yaklaşık 10-12 dakika sürecektir.

Bu araştırmanın sonuçları senin gibi kistik fibrozis hastalığı olan çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka fizyoterapist ve doktorlara da söyleyeceğiz, ama senin adını söylemeyeceğiz. Bu araştırmaya katılıp katılmamak için

karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsiniz, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailine bu formun bir kopyası verilecektir.

Bu formdaki tüm açıklamaları okudum. Bu araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen fizyoterapist tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman sebepli veya sebepsiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı, soyadı, ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**‘FARKLI OBSTRÜKSİYON ŞİDDETLERİNDEKİ KİSTİK FİBROZİSLİ  
ÇOCUKLARDA MİKRO VE MAKROVASKÜLER FONKSİYONLARIN,  
EGZERSİZ KAPASİTESİ VE SOLUNUM FONKSİYONLARI İLE  
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI’ ÇALIŞMASI İÇİN VELİ/ VASIYE  
YÖNELİK AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

***(Fizyoterapistin Beyanı)***

Sayın Ebeveyn,

Benim adım Uzman Fizyoterapist Senem ŞİMŞEK, Kistik fibrozis (KF) hastalığı olan çocuk ve gençlerde bir araştırma yapıyoruz. Araştırmanın ismi, Farklı Obstrüksiyon Şiddetlerindeki Kistik Fibrozisli Çocuklarda Mikro ve Makrovasküler Fonksiyonların, Egzersiz Kapasitesi ve Solunum Fonksiyonları İle İlişkisinin Araştırılması’dır. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz.

Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, kistik fibrozis hastalığı olan çocuk ve gençlerde küçük ve büyük kan damarlarının fonksiyonlarının araştırılması, karşılaştırılması, egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin belirlenmesidir. Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmayı ben, Prof. Dr. Deniz İnal İnce, Prof. Dr. Elmas Ebru Güneş Yalçın, Prof. Dr. Suna Sabuncuoğlu, Doç. Dr. Murat Timur Budak, Doç. Dr. Nagehan Emirlioğlu, Uzm. Dr. Meltem Akgül Erdal, Ar. Gör. Aslıhan Çakmak ve Ar. Gör. Yasemin Kartal ile birlikte yapıyoruz.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. Elmas Ebru GÜNEŞ YALÇIN veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından çocuğunuz muayene edilecek ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse çocuğunuz bu çalışmaya alınacaktır. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için çocuğunuzdan 1 kez kan (10 mL) örneği alacağız.

*Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:* 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilir. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Ek olarak, bazı değerlendirmeler yapacağız. Çocuğunuzun vücut yağ ölçümünü, solunum fonksiyonlarını, solunum ve el-bacak kas kuvvetlerini değerlendireceğiz ve bu değerlendirmeleri en az üç defa yapacağız. Tansiyon aletine benzeyen bir cihazla kan damarlarının fonksiyonlarını değerlendireceğiz ve bu ölçüm yaklaşık 15-20 dakika sürecektir. Egzersiz kapasiteni bisiklet testi ile değerlendireceğiz ve bu test yaklaşık 10-12 dakika sürecektir. Değerlendirme öncesi ve sonrasında çocuğunuzun kalp hızı ve kan basıncındaki değişiklikleri değerlendirileceğiz. Bu çalışma çocuğunuza zarar verecek herhangi bir risk içermemektedir. Bu araştırmanın sonuçları çocuğunuz gibi kistik fibrozisli çocukların değerlendirme ve rehabilitasyon programlarını oluşturma açısından yön gösterici olacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka sağlık profesyonellerine de söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama çocuğunuzun adını söylemeyeceğiz.

*Egzersiz kapasite değerlendirmesi sırasında oluşabilecek riskler:* 1-) Değerlendirme sırasında veya sonrasında yorgunluk gelişebilir. 2-) Değerlendirme sırasında veya sonrasında nefes darlığı gelişebilir.

Bu araştırmaya katılmak için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Araştırmaya katıldığımız için size ek bir ücret ödenmeyecektir.

Çocuğunuz ile ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde çocuğunuza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

***(Katılımcının Beyanı)***

Sayın Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE ve Uzm. Fzt. Senem ŞİMŞEK tarafından Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum “katılımcı” olarak davet edildi.

Çocuğum eğer bu araştırmaya katılırsa araştırma ekibi ile arasında kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çocuğum çekilebilir *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimizin önceden bildirmemizin uygun olacağını bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından çocuğum araştırma dışı tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Elmas Ebru GÜNEŞ YALÇIN'ı [REDACTED] Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE'yi [REDACTED] ve Uzm. Fzt. Senem ŞİMŞEK'i [REDACTED] [REDACTED] no'lu telefonlardan ve Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabiliriz. Araştırmaya katılmamız konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersek, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve tıbbi ekip ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım ve adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun “katılımcı” olarak yer alması kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

<b>Katılımcı:</b>	<b>Görüşme tanığı:</b>	<b>Katılımcı ile görüşen fizyoterapist:</b>
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı, soyadı, ünvanı:
Adres:	Adres:	Adres:
Tel:	Tel.:	Tel.:
İmza:	İmza:	İmza:
Tarih:	Tarih:	Tarih:

**EK-3: Orjinallik Raporu**

**TEZİN TAM BAŞLIĞI:** Farklı obstrüksiyon şiddetlerindeki kistik fibrozisli çocuklarda mikro ve makrovasküler fonksiyonların, egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisinin araştırılması

**ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI:** Senem ŞİMŞEK

**DOSYANIN TOPLAM SAYFA SAYISI:** 96

FARKLI OBSTRÜKSİYON ŞİDDETLERİNDEKİ KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUKLARDA MİKRO VE MAKROVASKÜLER FONKSİYONLARIN, EGZERSİZ KAPASİTESİ VE SOLUNUM FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI


ORJİNALLİK RAPORU

% <b>10</b>	% <b>9</b>	% <b>6</b>	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
<b>2</b>	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>3</b>	<a href="http://pdffox.com">pdffox.com</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<a href="http://avesis.hacettepe.edu.tr">avesis.hacettepe.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	Akar, Serpil. "Glokomlu Hastalarda, Mikroperimetri, Optik Koherens Tomografi ve Bilgisayarlı Görme Alanının Karşılaştırılması", Ankara Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="http://dergipark.org.tr">dergipark.org.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<a href="http://ichgcp.net">ichgcp.net</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>9</b>	<a href="http://www.journalijdr.com">www.journalijdr.com</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>

## EK-4: Dijital Makbuz




## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Senem Şimşek
Ödev başlığı:	FARKLI OBSTRÜKSİYON ŞİDDETLERİNDEKİ KİSTİK FİBROZİSLİ Ç...
Gönderi Başlığı:	FARKLI OBSTRÜKSİYON ŞİDDETLERİNDEKİ KİSTİK FİBROZİSLİ Ç...
Dosya adı:	senem.turnitin.docx
Dosya boyutu:	659.34K
Sayfa sayısı:	96
Kelime sayısı:	25,271
Karakter sayısı:	181,683
Gönderim Tarihi:	09-Tem-2025 11:08ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2712337349



Copyright 2025 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

