



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN KİSTİK FİBROZİS HASTALARIN İZLEMİNDE
ASPERGİLLUS ENFEKSİYONUN SIKLIĞI, KLİNİK ÖZELLİKLERİ
ve HASTALIĞIN PROGNOZUYLA İLİŞKİSİ

Dr. Amin MOKHTARI MOGHANJOGHI

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2024



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN KİSTİK FİBROZİS HASTALARIN İZLEMİNDE
ASPERGİLLUS ENFEKSİYONUN SIKLIĞI, KLİNİK ÖZELLİKLERİ
ve HASTALIĞIN PROGNOZUYLA İLİŞKİSİ

Dr. Amin MOKHTARI MOGHANJOGHI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, engin bilgi ve deneyimleri ile desteğini esirgemeyen, değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren, hoşgörü ve sabırla bana her zaman yol gösteren, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ahmet Uğur Demir'e,

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ziya Toros Selçuk başta olmak üzere birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Lütfi Çöplü, Prof. Dr. Ali Fuat Kalyoncu, Prof. Dr. Gül Karakaya, Prof. Dr. Deniz Köksal, Prof. Dr. Sevinç Sarnıç, Prof. Dr. Ebru Damadoğlu, Prof. Dr. Elif Babaođlu ve Dr. Öğr. Üye. Oğuz Karcıoğlu'na;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı personeline;

Son olarak, eşim Solmaz ve kızım Sevin'e, destekleri ve anlayışları için en içten, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Amin Mokhtari

Ankara

2024

ÖZET

MOKHTARI MOGHANJOGHI A., Erişkin kistik fibrozis hastaların izleminde Aspergillus enfeksiyonunun sıklığı, klinik özellikleri ve hastalığın prognozuyla ilişkisi . Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024. Kistik Fibrozis en yaygın ölümcül kalıtsal multisistemik hastalıklardan biridir. Hastanın sağkalım ve yaşam kalitesi açısından solunum sistemin durumu ve fonksiyonu en önemli faktörlerdendir. Akciğer enfeksiyonları ve alevlenmeleri hasara ve hastalığın morbidite ve mortalitesine sebep olan en önemli faktörlerdir. Bu yönde mantar enfeksiyonların rolü ve önemi bakteriler kadar araştırılmamış ve hastalığın yönetiminde yerinin tartışması devam etmektedir. Çalışmamızın amacı, kistik fibrozis tanılı hastalarda Aspergillus enfeksiyonunun özellikleri, sıklığı ve prognoz üzerindeki etkisini araştırmaktır. Çalışmaya Ocak 2017- Ocak 2023 tarihleri arasında merkezimizde KF tanısı ile takip edilen erişkin hastalar dahil edildi. Hastalara ait temel demografik, klinik veriler ve laboratuvar sonuçları hastane elektronik veri tabanından retrospektif olarak incelendi. Aspergillus enfeksiyonunun solunum fonksiyonu (FEV1) ve sağkalım (yıllık pulmoner alevlenme sıklığı, CF-ABLE 4 yıllık, French 3 yıllık ve US-CFF 5 yıllık prognoz skor sistemleri) üzerinde etkisi SPSS v.25 kullanılarak araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen toplam 118 hastanın 44'ü (%37) kadın yaş ortalaması 26.3±6.8 yıl, ortalama BKİ değeri 21.05±4.10 kg/m² ve ortalama FEV1 değeri %64.41±24.84 idi. Aspergillus enfeksiyonunun gelişim üzerinde olumsuz etkisi bulunmadı, enfeksiyon bir yıl sonra FEV1 değerinde ortalama %9.53 (%95 GA 5.70-13.72) anlamlı düşüşe sebep oldu (p<0.001). Aspergillus (+) kohortunun FEV1 değeri ortalama 2 yıl sonra, kontrol kohorttan ortalama %7.42 (%95GA 0.06-14.75) anlamlı şekilde daha düşük bulundu (p=0.04). Yıllık pulmoner alevlenme sıklığı açısından Aspergillus (+) kohortu 0.58 (%95 GA 0.20-0.97) farkla kontrol kohorttan daha kötü prognoza sahip bulundu (p=0.003). Çalışma kohortunda enfeksiyondan 1 yıl sonra hastalık şiddeti ve prognostik skorlarda anlamlı bir kötüleşme saptandı (CF-ABLE p=0.001; French ve US-CFF için p<0.001). Çalışmanın 6 yıllık zaman dilimi boyunca Asp (+) ve Asp (-) grupları arasında prognoz skorlarında basamak değişikliği açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak, Asp (+) kohortunda hastalık şiddeti ve prognozun kötüleşmesinin hızlandığı gözlemlendi ve bu, kontrol kohortuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (CF-ABLE p=0.001; French p<0.001 ve US-CFF için p=0.009). Sonuç olarak, Aspergillus enfeksiyonunun klinik fenotipe bakılmaksızın kısa dönemde (<1 yıl) hastaların gelişimi, hastalığın kliniği, solunum fonksiyonu ve prognozu üzerinde belirgin bir olumsuz etkisi gözlenmedi. Ancak, orta dönemden (2-3 yıl) başlayıp çalışmanın sonuna kadar devam eden süreçte, solunum fonksiyonu, pulmoner alevlenme sıklığı ve prognoz skorları üzerinde olumsuz bir etkisinin olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Kistik fibrozis, Aspergillus enfeksiyonu, solunum fonksiyonu, prognoz

ABSTRACT

MOKHTARI MOGHANJOGHI A., The Frequency and Clinical Features of Aspergillus Infection in Adult Patients with Cystic Fibrosis and its Relevance to Disease Prognosis. Department of Respiratory Diseases, Hacettepe University, Specialty Thesis, Ankara, 2024. Cystic Fibrosis is one of the most common lethal hereditary multisystemic diseases. The condition and function of the respiratory system are crucial factors for the patient's survival and quality of life. Pulmonary infections and exacerbations are the most significant factors leading to damage and advancing morbidity and mortality of the disease. The role and importance of fungal infections in this regard have not been investigated as thoroughly as bacteria, and their place in managing the disease process remains debatable. The aim of our study is to investigate the characteristics, frequency, and impact of Aspergillus infection on prognosis in patients with cystic fibrosis. Adults diagnosed with CF followed up at our center between January 2017 and January 2023 were included in the study. Basic demographic, clinical data, and laboratory results of the patients were retrospectively examined from the hospital electronic database. The impact of Aspergillus infection on respiratory function (FEV1) and survival (annual pulmonary exacerbation frequency, CF-ABLE (4-year), French (3-year), and US-CFF (5-year) prognostic score systems) was investigated using SPSS v.25. A total of 118 patients were included in the study, 44 (37%) of whom were female, with a mean age of 26.3 ± 6.8 years, mean BMI of 21.05 ± 4.10 kg/m², and mean FEV1 of $64.41 \pm 24.84\%$. Aspergillus infection did not have a negative effect on patients' growth and development; however, one year after infection, there was a significant average decrease of 9.53% (95% CI 5.70-13.72) in FEV1 ($p < 0.001$). The FEV1 value of the Aspergillus (+) cohort was significantly lower than that of the control cohort, with a mean difference of 7.42% (95% CI 0.06-14.75) after 2 years ($p = 0.04$). Regarding the annual pulmonary exacerbation frequency, the Aspergillus (+) cohort had a significantly worse prognosis than the control cohort with a difference of 0.58 (95% CI 0.20-0.97) ($p = 0.003$). A significant deterioration was observed in disease severity and prognostic scores one year after infection in the study cohort (CF-ABLE $p = 0.001$; French and US-CFF $p < 0.001$). There was no significant difference in the prognostic scores between the Asp (+) and Asp (-) groups over the 6-year study period. However, disease severity and prognosis deteriorated more rapidly in the Asp (+) cohort compared to the control cohort (CF-ABLE $p = 0.001$; French $p < 0.001$ and US-CFF $p = 0.009$). In conclusion, Aspergillus infection did not have a significant negative effect on the development, clinical course, respiratory function, and prognosis of patients in the short term (< 1 year), regardless of clinical phenotype. However, a negative impact was observed on respiratory function, pulmonary exacerbation frequency, and prognostic scores from the intermediate term (1-2 years) until the end of the study period.

Key Words: Cystic Fibrosis, Aspergillus infection, Pulmonary Function, Prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIMLAR VE TARİHÇE.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. GENETİK	4
2.4. PATOGENEZ	5
2.5. PATOFİZİYOLOJİ.....	8
2.5.1. Solunum sistemi.....	8
2.6. KLİNİK BULGULAR ve EVALUASYON	10
2.6.1. KFTR Mutasyonunun Kliniğe Yansıması.....	10
2.6.2. Solunum Sistemi	11
2.6.3. Pankreatik Fonksiyonu.....	13
2.6.4. Osteoporoz/Vitamin D Eksikliği.....	14
2.6.5. Kistik Fibrozis İlişkili Karaciğer Hastalığı	14
2.7. Kistik fibrozis hastalarında Aspergillus enfeksiyonu	15
2.7.1. Aspergillus enfeksiyonunun Epidemiyolojisi	15
2.7.2. Aspergillus Kolonizasyonunun risk faktörleri	15
2.7.3. Aspergillus enfeksiyonunun Patogenezi	16
2.7.4. Aspergillus enfeksiyonunun Klinik prezantasyonu	17
2.7.5. Aspergillus enfeksiyonunun Tedavisi.....	18
2.7.6. Aspergillus enfeksiyonunun Önlemesi	19
2.8. TANI.....	19
2.9. TEDAVİ.....	20
2.9.1. Solunum sistem tedavisi.....	21
2.9.1.1. Kronik Koruma Tedavisi	21
2.9.1.2. KFTR Potansiyatörleri ve Düzelticileri	22
2.9.1.3. Akut KF Pulmoner Hastalığının Alevlenmelerinin Yönetimi.....	23

2.9.2. Beslenme takviye	24
2.9.3. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet Yönetimi.....	25
2.9.4. KF İlişkili Kemik Hastalığı ve Hipovitaminoz D Yönetimi	25
2.10. PROGNOZ ve Kistik Fibroz Sağkalım Skorlama Sistemleri	26
2.10.1.Prognoz Skorlama Sistemleri.....	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI	30
3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ, ÖRNEKLEMİ, ARAŞTIRMA GRUBU	30
3.3. ARAŞTIRMA TİPİ.....	31
3.4. ARAŞTIRMA YÖNTEMİ ve VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	31
3.5. VERİLERİN ANALİZİ	36
4.BULGULAR.....	38
4.1. DEMOGRAFİK BİLGİLER ve HASTA ÖZELLİKLERİ	38
4.2. ASPERGİLLUS ENFEKSİYONU İLE HASTALARIN ÖZELLİKLERİNİN İLİŞKİSİNİN ANALİZİ	42
5.TARTIŞMA	54
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	63
7.KAYNAKLAR	64
8. EKLER.....	74
EK-1 VERİ TOPLAMA FORMU	74
EK-2 ETİK KURUL ONAYI	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABPA	Alerjik Bronkopulmoner Aspergillosis
Af	Aspergillus fumigatus
ALT	Alanin Aminotransferaz
ALP	Alkalin fosfataz
AST	Aspartat Aminotransferaz;
ATP	Adenozin trifosfat
BALF	Bronkoalveoler Lavaj Sıvısı
BPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CBAVD	Vaz Deferensin Konjenital Bilateral Yokluğu
CCK	Kolesisto Kinin
CFLD	KF ile İlişkili Karaciğer Hastalığı
CFTR	Kistik Fibrozis Transmembran Düzelticisi
CFRD/KFİD	Kistik fibrozis ile ilişkili diyabet
DIOS	Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu
DNA	Deoksi Ribonükleik Asit
DXA	Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometrisi
ELISA	Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi
FEF25%-75%	%25 ila %75 arasındaki ekspiratuar akış
FEV₁	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümü
FVC	Zorlu Vital Kapasite

GGT	Gama Glutamil Transpeptidaz
GÖRH	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
HB	Hemoglobin
HbA1C	Hemoglobin A1 C
HCO₃	Bikarbonat
HCT	Hematokrit
HLA	İnsan lökosit antijeni
IBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IL-10	İnterlökin-10
IL-8	İnterlökin-8
INR	International Normalized Ratio
IRT	İmmünoreaktif Tripsinojen
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
kDa	Kilo Dalton
KF	Kistik Fibrozis
KFİD	Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet
KFTR	Kistik Fibrozis Transmembran Regülatörü
KFŞS	Kistik Fibrozis Şiddet Skorlama
KFSPID	Tarama Pozitif Tanı Belirsiz
KMD	Kemik Mineral Yoğunluğu
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MDRO	Çoklu İlaç Dirençli Organizma
MDR-PA	Çoklu ilaç dirençli Pseudomonas Aeruginosa
MI	Mekonyum İleus'u
mRNA	Haberci RNA

MRCP	Manyetik Rezonans Kolesistopankretografi
MRSA	Metisiline Dirençli Stafilokok Aureus
NBF	Nükleotid bağlanma kıvrımı
NE	Nötrofil Elastaz
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
NIMV	Non-İnvaziv Ventilasyon
NPD	Nazal Potansiyel Fark
NTM	Tüberküloz Olmayan Mikobakteriler
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OSA	Obstrüktif Uyku Apnesi
Pa	Pseudomonas aeruginosa
PEP	Pozitif Ekspirasyon Basınç
PERT	Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi
PIVKA-II	Vitamin K Eksikliği Tarafından İndüklenen Protein II
PTH	Paratiroid Hormon
PTX3	Örüntü Tanıma Reseptörü Pentraksin 3
RF	Rezidüel Fonksiyonu
RV	Rezidüel Hacim
Sa	Stafilokok aureus
SFT	Solunum Fonksiyon Testleri
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
US CFF	Amerika Birleşik Devletleri Kistik Fibrozis Vakfı
USG	Ultrasonografi
USOT	Uzun süreli oksijen tedavisi

ÜSY	Üst Solunum Yolları
BKİ	Beden Kitle İndeksi
V/Q	Ventilasyon/Perfüzyon Oranı
25-OHD	25-hidroksivitamin D

ŞEKİLLER

Şekil 2.7.4.1 KF havayollarında Aspergillus'un klinik fenotipleri.....	18
Şekil 3.4.1 Hasta akım şeması	32
Şekil 4.2.1 Asp(+) vs. Asp(-) alevlenme ve İV AB kullanım sıklığı	44
Şekil 4.2.2 Aspergillus pozitif ve negatif kohortlar arası CF-ABLE ve French prognoz skorların değişiminin karşılaştırılması	46
Şekil 4.2.3 Aspergillus pozitif ve negatif kohortun zaman içinde prognoz skorlarının değişiminin karşılaştırılması.....	46
Şekil 4.2.4 Aspergillus pozitif kohortun zamanla FEV1 değişimi.....	47
Şekil 4.2.5 Aspergillus pozitif kohortun zamanla FEV1 değişimi.....	48
Şekil 4.2.6 Asp(+) kohortun FEV1 düşmesinin hızlanmasının oranı	48
Şekil 4.2.7 Asemptomatik (kolonize) Asp+ grubun zaman içinde FEV1 değişiminin karşılaştırılması..	50
Şekil 4.2.8 Semptomatik (bronşit) Asp+ grubun zaman içinde FEV1 değişiminin karşılaştırılması.....	51

TABLÖLAR

Tablo 3.4.1 Kohortlar arası karşılaştırılan ölçütler	34
Tablo 3.4.2 CF-ABLE skorun ölçütleri ve yorumlanması.....	35
Tablo 3.4.3 Aspergillus pozitif kohortta zaman eksenini.....	35
Tablo 3.4.4 French Skorun ölçütleri ve yorumlanması.....	36
Tablo 4.1.1 Kohortların Demografik Bilgileri ve Hasta Özellikleri	41
Tablo 4.2.1 Kohortlar arası ölçütlerin karşılaştırma sonuçları.....	44
Tablo 4.2.2 Kohortlar arası Solunum fonksiyonu karşılaştırma sonuçları.....	49
Tablo 4.2.3 Vaka kohortun alt gruplarının solunum fonksiyonunu kontrol kohortla karşılaştırma sonuçları.....	52

1.GİRİŞ

Kistik Fibrozis en yaygın ölümcül kalıtsal multisistemik hastalıklardan biri sayılan, solunum sistem tutulumu kronik hava yollarında inflamasyon ve enfeksiyonu ile tanımlanır. Otozom resesif geçişli hastalığın taşıyıcı geni ‘‘cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)’’ protein kompleksini kodlayıp, 7 nolu kromozomun uzun kolunda yer almaktadır. Kistik fibrozis çoklu organ tutulumu bir hastalık olarak hasarın şiddeti açısından başta olmak üzere solunum sistem ve ikinci sırada gastrointestinal sistem tutulumu ile meydana çıkmaktadır [1]. Sonuçta kronik solunumsal enfeksiyonlar, pankreas yetmezlik ve bu durumlara bağlı komplikasyonlar tablosu gelişmektedir. Ortalama tanı yaşı çok değişkendir fakat literatürde genellikle 6-8 ay arası kabul edilmektedir. Hava yollarında katı sekresyonlar rahatlıkla dışarıya atılamamakta, mikroorganizmalara uygun besleyici bir yatak oluşturmaktadır. Hastalarda respiratuar semptomlar öksürük, wheezing, atipik astım, eforla nefes darlığı ve göğüs ağrısı şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Fizik muayene bulguları hastalığın ilerleme evresine bağlı takipne, solunum distress retraksiyonu ile, wheeze, ral, göğsün artmış ön arka çapı, çomak parmak, siyanoz ve nazal polip olabilmektedir. Kistik fibrozis tanısı özellikle fizik bulguları, aile öyküsü ve pozitif ter test sonucuyla konulmaktadır.

Hastalığın seyri ve prognozu farklı organ tutulumları bulunduğu hastalar arasında büyük bir derecede değişkenlik göstermektedir. Oponofagositoz fonksiyon kusuru bakteriyel kolonizasyonun sebatına sebep olmaktadır. Kistik fibrozis hastaların balgam kültüründen izole edilen en yaygın bakteriyel patojenler Hemophilus influenza, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae olmaktadır. Kistik fibrozis hastaların klinik seyrinde P. aeruginosa ile kolonizasyonu olumsuz bir olaydır. Tipik olarak kistik fibrozis de periferik hava yolları tutulumu obstrüktif patern defekti, hava hapsi ve hiperinflasyon ile sergilenmektedir. Hastalığın ilerlemesi (birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim) FEV1'in değişmesiyle ilişkilendirilmektedir [2].

Yukarıda belirtildiği gibi akciğer enfeksiyonları ve alevlenmeleri hasara sebep olan ve hastalığın morbidite ve mortalitesine sebep olan en önemli faktörlerdir. Bakterilerden sonra mantarlar havayollarını kontamine eden ajanlar oldukları düşünüldüğüne rağmen yakın zamanlarda daha büyük düzeyde önem taşıdıkları kabul edilmektedir. Birçok çalışma hava yollarında kronik kolonizasyon ve enfeksiyona sonuç olan Aspergillus fumigatus, Candida türleri, özellikle C albicans ve Scedosporium türlerine dahil olmak üzere çeşitli fırsatçı mantar patojenlerin kistik fibrozis hastalarında enfeksiyonları bildirilmiştir [3-5].

Normal konakçılarda maruziyet sonrası Aspergillus hızla temizlenir, oysa kistik fibrozis hastaların solunum yollarında sıklıkla devam etmektedir. A fumigatus kültür pozitifliği artan yaş,

antibiyotik veya steroid kullanımı, kalıcı kateterler, *Stenotrophomonas maltophilia* kolonizasyonu ve coğrafya ile ilişkilendirilmiştir. Konakçı ve patojenin özelliklerine bağlı ve bunların birbiriyle karşılıklı etkileşim sonucu çeşitli klinik tablolar (fenotipler) gelişebilmektedir. *Aspergillus* kolonizasyonu, *Aspergillus* sensitizasyonu, alerjik bronkopulmoner aspergillosis (ABPA) ve *Aspergillus* bronşit/pnömoni bu fenotipler grubunda yer almaktadırlar. *A. fumigatus* ile enfekte kistik fibrozis hastaların bir alt grubunda alerjik bronkopulmoner aspergillosis (ABPA) gelişebilmektedir. Bu durum immün aracılığıyla gelişen *Aspergillus*'a karşı duyarlılıktır; bu durumda wheezing, akciğerde infiltratlar ve pulmoner fonksiyonunda düşüş gibi semptomlar görülmektedir. Ancak ABPA dışı *Aspergillus fumigatus*'un solunum yollarında kalıcılığının kistik fibrozis akciğer hastalığının seyri üzerine etkisinin belirsizliği korunmaktadır [6].

Prognoz araçları veya skorları hastalığın şiddetini derecelendirmek için geliştirilmişler. Skorlama sistemleri hastalığın seyrini nitelendirmek ve değerlendirmesine katkı yapmaktadırlar. Bu skorlama sayesinde belirli hastanın seyir değişikliklerini zaman içinde ve farklı hastaların benzer zaman kesitlerinde birbiri ile karşılaştırmak mümkün olmaktadır. Prognoz araçları oluşturmada hem klinik bulgular ve hem akciğer fonksiyonu parametreleri kullanılmaktadır. Çok karmaşık olan araçlar kullanılabilirliklerini günlük pratikte kaybedip, daha iyi ve kullanışlı skorlama araçlar, hastalığın risk sınıflandırmasında ve gelecekte tedavinin ileri aşamalarını planlamada yararlı olmaktadır. US-CFF, CF-ABLE ve French Skoru kullanışlı skorlama sistemler arasında yer almaktadırlar [7-9].

Bu tez çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Kistik Fibrozis Merkezinde takip edilen erişkin kistik fibrozis hastalarında *Aspergillus* enfeksiyonunun sıklığı, özellikleri ve hastalık prognozu ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR VE TARİHÇE

Kistik fibrozis (KF), KFTR genin varyantlarında gelişen hatalardan kaynaklanan otozomal resesif monogenik bir hastalıktır. Kuzey Avrupa soylu toplumunda yaşamı kısaltan en yaygın otozomal resesif hastalıktır. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı hasta kayıtlarına göre, son zamanda Amerika Birleşik Devletleri'nde 30000'den fazla KF hastası ve dünya genelinde 70000'den fazla KF hasta bulunmaktadır [10]. Küresel olarak, yılda yaklaşık 1000 yeni KF vakası tanı almış olup, KF hastalarının %75'ten fazlası 2 yaşına kadar teşhis edildiği ve ortalama tanı yaşı yaklaşık 3 yaşında olduğu görülmektedir. KFTR, bir iyon kanalını kodlayıp, solunum yollarında, bağırsakta, pankreasta, safra yollarında, servikte, *vaz deferenste* ve ter bezlerinde gibi birçok organ sisteminin yüzeyinde sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Kistik fibrozis insidansı Kuzey Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika'da yaklaşık olarak 3500 ila 5000 canlı doğumda bir olup, bölgesel varyasyonlar görülmektedir. Kistik Fibrozis Vakfının 2018 Kayıt Raporu'na dayanarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde KF hastalarının ortalama tahmini sağkalım süresi yaklaşık olarak 47.4 yıl iken [11], 2022 yılın raporunda bu süre 56 yıla kadar artış göstermektedir [12].

2021 yılında tarif edilen KFTR varyantlarının sayısı 2000'den geçmiştir; Kistik Fibrozis Vakfı tarafından desteklenen devam eden bir çaba, 700'den fazla hastalığa neden olan varyantın belirtilmesine yol açmıştır [13]. Gen varyantların protein seviyesindeki işlevsel sonuçlarını anlamak, sadece bir potansiyel hastalık belirtisi ile ilişkisini açıklamakla kalmaz, aynı zamanda belirli bir varyantın hastalığı modifiye eden tedavilere yanıt verebilip veremeyeceğini belirlemek açısından da önem taşımaktadır.

KFTR'deki üç baz çiftinin silinmesi, proteinin 508. pozisyonundaki fenilalanin kaybına yol açarak kistik fibrozis'in en yaygın mutasyonuna (F508del) neden olmaktadır. ABD'deki tüm KF ile ilişkili alellerin yaklaşık %85'i F508del'dir [13]. Daha az yaygın KF ile ilişkili varyantların frekansları, nüfusun ırk ve etnik karışımına bağlı olarak coğrafi bölgelerde değişebilir. Beyaz ırktan olmayan kişiler, nadir KFTR varyantların popülasyonunda aşırı temsil edilir. Nadir varyantların daha yüksek frekansı, tanıyı etkiler. ABD'deki siyah ve Hispanik hastalarda da F508del'in tanımlanan en yaygın varyant olmasına rağmen, hastalığı modifiye edici ilaçlarla mevcut tedavi seçeneklerinin bulunabilirliğini etkiler [14].

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

KF, beyaz popülasyonlarda en yaygın monogenik ölümcül hastalıktır ve günümüzde dünya genelinde yaklaşık 89000 kişi bu hastalıkla yaşamaktadırlar [15]. ABD'de canlı doğumların 2500 ila 3500'ün birinde bulunur (toplam hasta sayısı 31450) ve 797/100000 prevalansına sahiptir; Afrika kökenli Amerikalılar gibi başka azınlık popülasyonlarda ise daha düşük sıklıkta görülür (1:17000). İnsidans etnik gruplarda farklılık göstermektedir; örneğin izole bir Ohio Amish popülasyonunda

1:569'dan Asya popülasyonlarındaki 1:90000'e kadar değişmektedir [16]. KFTR mutasyonları, merkezi ve kuzey Avrupa kökenli popülasyonlardan türeyen kişiler arasında en yaygındır ve 737/100000 prevalansını oluşturmaktadır. Avrupa dışı beyaz (Caucasian) popülasyonlar, orta düzeyde KFTR mutasyonları gösterirken, bu mutasyonlar Amerika yerlileri, Asya popülasyonları ve siyah Afrikalılarda en düşük oranlarda bulunur.

Bu popülasyonlardaki KFTR mutasyonlarının seçiciliğine dair öne sürülen nedenler arasında, kolera, verem veya veba gibi salgın hastalıklarda heterozigot avantajın bulunması yer almaktadır. Kolera'da ilginç olarak KFTR bağımlı klorür taşımanın olmaması, kolera toksinine karşı cyclic 3',5'-adenozin monofosfat (cAMP) aktivasyonunda bir avantaj sağlayabilir [17]. Öte yandan, tropikal ortamlarda yaşayan popülasyonlarda KFTR mutasyonlarını seçici şekilde daha düşük oranlarda bulunması, homozigot durumun aşırı tuz kayıp eğilimden kaynaklanabilir.

Beyaz popülasyonlarda, yaklaşık olarak her 25 kişiden biri, bir KFTR gen mutasyonunun taşıyıcısıdır [18], bu da taşıyıcı oranının %2-5 aralığında olduğu anlamına gelir. KF taşıyıcıları, KF hastalığının belirtilerini göstermez; ancak taşıyıcı durumunun çeşitli solunum ve solunum dışı bozukluklara yatkınlığı artırabileceği öne sürülmüştür [19]. Geçen on yıllarda yaşanan gelişmeler, KF yaygınlığını değiştirmiş ve şu anda hastalığı olan yetişkinlerin artan bir nüfusu bulunmaktadır.

2.3. GENETİK

KF hastalığı, "Kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici" (KFTR) adlı genin mutasyonları nedeniyle tetiklenmektedir. Bu gen, bir polimorfik DNA belirteci kullanılarak biyokimyasal kusur hakkında önceden bilgi olmaksızın "pozisyonel klonlama" yöntemiyle tanımlandı. Moleküler klonlama deneylerini içeren "kromozom yürüyüşü" (walking) ve "atlama" (jumping) deneylerin ardından bir aday gen belirlendi. Bu "aday gen", 1989'da sık görülen bir mutasyonun keşfiyle büyük ölçüde KF geni olarak kanıtlandı [20, 21].

KF geni 230 kb DNA'yı kapsar ve 27 ekzon içerir; mRNA 6.5 kb'dır ve hastalığın patogenezinde genellikle etkilenen akciğer, pankreas ve ter bezleri de dahil olmak üzere çeşitli dokularda tespit edilir. Sentezlenen polipeptit, 1480 amino asit içeren bir integral membran glikoproteindir. Transkriptlerde majör ve minör birleşim (splice) varyantları bireylerde KF ile ve KF olmayanlarda tanımlanmıştır. Ancak çoğu durumda, alternatif birleşim varyantlarının anlamı belirsizdir.

İlk tanımlanan ve en yaygın KF mutasyonu, KFTR glikoproteininin 508. konumundan fenilalanin kaybına neden olan ekzon 10'da üç bazlı bir değişimdir ($\Delta F508$ veya F508del). Bu mutasyon, KF mutasyonlarının %66'sını oluşturur ve Kuzey Avrupa gibi toplumlarda mutasyonların %86'sını oluşturmaktadır [22]. Yakın zamanlarda 2100'den fazla KF mutasyonu rapor edilmiştir ve liste genişlemeye devam etmektedir. En sık görülen 159 mutasyon bozuk KF alellerin 96%'ını

oluşturmaktadır. Ayrıca, birçok zararsız dizi varyasyonu tanımlanmıştır. Bu çok sayıda mutasyon, taşıyıcıların tatmin edici bir yüzdesinin doğru bir şekilde tespitini zorlaştırmaktadır; bu sebeple genel nüfus için taşıyıcı taraması önerilmemiştir. Kuzey Avrupa kökenli taşıyıcıların yaklaşık %90'ını tespit eden 32 yaygın mutasyon için testler geniş bir şekilde mevcuttur. Bu popülasyonda, KF mutasyonunun taşıyıcısı olan etkilenmemiş heterozigot frekansı tahmini olarak 1/26'dır. Yenidoğan taraması, ABD'de başlatılmıştır, ancak kullanılan yöntemler eyaletten eyalete farklılık göstermektedir [23]. Bir bireyin etkilendiği ve bilinen mutasyonlara sahip ailelerde, prenatal tanı ve mutasyonların tespiti kullanılarak taşıyıcı testi mevcuttur. KF teşhisi konmuş ancak tespit edilmemiş mutasyonlara sahip ailelerde, tam KFTR kodlama bölgesinin ve kritik intronik bölgelerin dizilimi de artık bilinmektedir, bu da nadir mutasyonları tespit etmek için kullanılır. Kalan (bazal) fonksiyonu mutasyonlar (F/RF genotipler) F508del homozigot mutasyon (F/F) genotip ile kıyasta değişik fonksiyon düzeyler ve hastalık projeksiyonuna sahip oldukları açıdan, bu mutasyonların tanımlanması ve tarama programların önemi daha iyi anlaşılmaktadır [24].

2.4. PATOGENEZ

KFTR epitelyal hücrelerinde ifade edilen 170 kDa büyüklüğünde bir integral membran glikoproteinidir. KFTR, 1480 amino asidi içerir ve bunlar 12 transmembran alan, 2 nükleotid bağlama alanı ve bir olası düzenleyici alan içinde düzenlenmiştir. KFTR mutasyonları, işlev bozukluğunun nedeni ve şiddetine göre sınıflandırılmaktadır, bunlar disfonksiyonel mRNA transkripsiyonu, bozuk protein translasyonu, hücre içi trafik bozukluğu veya KFTR kanal kapı bozukluğunu içermektedir. Missense (tek amino asit değişimi) mutasyonları, tüm KFTR mutasyonlarının %38.74'ünü oluştururken, frameshift (ekleme veya silme) mutasyonları %16.25'i, splicing (yanlış intron splicing) mutasyonları %10.93'ü ve nonsense (erken terminasyon kodonu) mutasyonları ise %8.41'ini oluşturmaktadır [25]. En yaygın mutasyon olan F508del, nükleotid bağlama alanını silen üç bazlı bir değişimdir. KFTR, "adenozin trifosfat (ATP) bağlayıcı kaset" taşıyıcı ailesi ile birçok yapısal özelliği paylaşır, bu da P glikoproteinleri ve birkaç bakteriyel taşıyıcıyı içerir. KFTR hava yolunun epitelyal hücrelerinde apikal klor kanalı olarak işlev göstermektedir [26].

KFTR genin mutasyonları, genellikle belirli türde KFTR disfonksiyonuna karşılık altı farklı sınıfa ayrılır [27, 28]. Son zamanlarda, mRNA transkript yokluğu başlığı altında birinci sınıftan bir alt grup olarak ayrılan ve yedinci mutasyon sınıfı olarak kabul edilen KFTR mutasyonu, sınıflandırma sistemine literatürde güncelleme yapılar eklenmiştir [29]. Genel olarak, I'den III'e kadar artı VII sınıflardaki mutasyonlar, IV'ten VI'ya kadar sınıflardan daha ciddi hastalığa neden olur [28, 30]. Ancak, belirli mutasyon kombinasyonlarından kaynaklanan KF'in klinik belirtileri, gen modifikatörlerinin etkilerinden dolayı değişebilir. Örneğin, genotip-fenotip korelasyonları, akciğer hastalığı ile ilişkili KF için zayıfken, pankreas yetmezliği ile ilişkili KF tipleri için biraz daha güçlüdür. Gerçekte de çoğu durumda belirli mutasyonlar, bir bireyin KF şiddeti hakkında varsayımlar yapmak için

kullanılmamalıdır, ancak klinik kararlar hastanın gelişim, akciğer fonksiyonu ve beslenme durumu gibi ölçümlerine göre alınmalıdır. Bununla birlikte, mutasyonların belirlenmesi, bazı hastaların tedavisine rehberlik etmek için yararlı olabilir, çünkü belirli KFTR mutasyon sınıflarıyla ilişkili olarak geliştirilen birkaç yeni tedavi bulunmaktadır.

Hava yolunun epitelyal hücreleri tarafından klor ve sıvı salgısının azalması, dehidrate mukusa neden olur. Ancak, KFTR'nin bikarbonat taşımak gibi başka işlevleri de vardır; fonksiyonunun kaybı, ince bağırsak lümeninin asitlenmesine ve hava yolunun epitelyal tabakasında, mukusun stazına neden olur [31]. KFTR epitelyal sodyum kanalı gibi diğer iyon kanallarını düzenler [32]. KFTR'nin kaybı, sodyumun artan geri emilimine, iyon ve sıvı düzenlenmesini etkileyerek hava yollarının mukus tıkanıklığına neden olur. Başka bir açıdan, KFTR aynı zamanda hücre içi zarlarda da (örneğin, endoplazmik retikulum, fagozomlar, endozomlar ve kaplı veziküller) işlev görebilir [33]. KFTR'nin hücre içi zarlardaki lokalizasyonunun veya fonksiyonunun kaybı, KF glikoproteinlerinin anormalliklerine sebep olup, solunum yolu musinlerinin artan sülfatlanması, salgılanan ve membran glikoproteinlerinin azalan sialilasyonu ve artan fucozilasyonu, bezlerin kanalları ve hücre yüzeyinde sekresyonların sertleşmesi ve kanalların tıkanmasına neden olabilir [34]. Hava yolunun glikoproteinlerinin değişmiş glikozilasyonu, akciğerde bakteri-epitel etkileşimlerini ve akciğerde doğal (innate) immünite fonksiyonlarını önemli ölçüde etkileyebilir [35].

KFTR'nin epitelyal iyon kanalları ve glikoprotein işleme üzerindeki etkisinin yanı sıra, KFTR fonksiyonunun kaybı pulmoner sistemin doğal immünesini olumsuz yönde etkiler [36, 37]. KFTR fonksiyonunun yokluğu, hem *in vivo* [38] hem de *in vitro*'da antimikrobiyal fonksiyonlarda, insan beta-defensin 1 ve lizozim dahil, bozukluk nedeniyle bakterisidal işlevde aksamaya neden olur [39]. KFTR'nin taşıdığı tiyosiyanat laktoperoksidaz aktivitesi için gereken bir substrattır; KFTR'nin kaybı bu antimikrobiyal inhibe eder [40]. Ayrıca, KF'de hava yolunda makrofaj fonksiyonu bozulmuştur [37]. Bunun yanı sıra, belirgin enfeksiyon tespit edilemese bile, hava yollarının mukoid tıkanıklığı, nötrofil inflamasyonu aktive eder [41, 42]. Fagositoz yetenekleri bozulan nötrofillerin, hava yoluyla ilişkilendirilmiş nötrofil elastazın yüksek konsantrasyonlarıyla birlikte nötrofil hücre dışı tuzaklarının (*extracellular traps*) salınmasına neden olmaktadır [43]. KF'de hava yolunda, nötrofil elastaz, antiproteaz kapasitesini aşar ve proinflamatuvar aktiviteye sahiptir [44]. Nötrofil elastaz, bakteriyel opsonizasyonu etkileyen komplemanı ve immünglobulinleri parçalar, solunum yolu musinlerini düzenler [44], yüksek hava yolu mukus konsantrasyonlarına katkıda bulunur ve hava yolu matris metalloproteinazlarını aktive ederek proteaz hasarını ağırlaştırır [45]. KF'de hava yollarında, nötrofil inflamasyon ve azalmış antioksidanlar gibi faktörler nedeniyle oksidan stres artmıştır [46]. Bunlar bir araya geldiğinde, KF de hava yollarındaki iltihap ortamı sinerjistik bir şekilde artırılmıştır.

KFTR mutasyonları, proteinin ifadesi, işlenmesi ve fonksiyonu üzerindeki etkisine bağlı olarak yedi sınıfa gruplandırılmıştır.

Sınıf I Mutasyonları: Bozuk protein üretimi. Sınıf I mutasyonları, anlamsız (*nonsense*), çerçeve kayması (*frameshift*) veya kesme (*splice-site*) mutasyonları sonucu, mRNA transkriptlerinin

erken sona ermesi ve KFTR proteininin tam kaybı gelişir. Örnekler arasında G542X, W1282X, R553X, 621+G>T ve 1717-1G>A bulunur [29, 47].

Sınıf II Mutasyonları: Bozuk protein işleme. Bu mutasyon sınıfı, KFTR proteininin anormal post-translasyonel işlenmesine neden olarak proteini doğru konumuna taşıma yeteneğini engeller. Bu, örneğin KF hastalarının yaklaşık %50'sinde homozigot ve en az %90'ında heterozigot durumda bulunan F508del mutasyonu tarafından gelişir [29, 47]. KFTR mutant proteinin çok azı apikal yüzeye ulaşır; ayrıca lizozomal yıkımı atlama ve apikal membrana ulaşması halinde, F508del proteinin iyon kanalı fonksiyonu bozulmuştur (sınıf III mutasyonlarının bir özelliği).

Sınıf III Mutasyonları: Bozuk düzenleme. Bu sınıfta mutant proteinler hücre membranına lokalize olur ancak iyon kanalı fonksiyonuna sahip değildir, ATP seviyeleri yeterli olsa bile, azalmış kanal aktivitesine neden olur. Birçok mutasyon, NBF ATP bağlama bölgelerini (NBO1 ve NBO2) değiştirir, bu da bazı mutasyonların nükleotid bağlamaya karşı değişen derecelerde duyarlılıklarını korumasına yol açar. ATP bağlamayı ortadan kaldıran KFTR yerine G551D geçmesine yol açan mutasyon, beyaz ırk arasında en yaygın III. sınıf mutasyonudur. Bu arada, KFTR R bölgesini kodlayan bölge içindeki diğer KFTR mutasyonları da bu kategoriye girebilir [29, 47].

Sınıf IV Mutasyonları: Bozuk iletkenlik. Sınıf IV mutasyonları, kanal gözenek üzerinden değişmiş anyon iletkenliğine sahiptir. KFTR proteini doğru bir şekilde üretilir ve hücre yüzeyine taşınır. Ancak, cAMP uyarımına yanıt olarak klorür akımlarının oluşturulmasına rağmen normal KFTR proteinine kıyasla klorür akım hızı ve kanalın açıklık süresi azalır. Beyaz ırk arasında en yaygın IV. sınıf mutasyonu, KFTR proteinin amino asit değişimine (R117H) neden olan bir mutasyondur [29, 47].

Sınıf V Mutasyonları: Bu sınıfta mRNA çoğulluğunu etkileyen alternatif kesme (*splicing*) mutasyonu nedeniyle azalmış miktarda fonksiyonel KFTR proteini mevcuttur. Bu sınıf, bazı sınıflandırma düzenlerine dahil edilmemektedir. Bu, mRNA stabilitesini değiştiren birkaç mutasyonu içerir ve olgun KFTR proteinin stabilitesini değiştiren diğer türdeki mutasyonları içerir (bu tür bazen ayrı bir sınıf olan sınıf VI'ya ayrılmıştır) [28, 29, 47].

Sınıf VI mutasyonları, Azalmış CFTR stabilitesi, apikal membranda kanal proteininin yarı ömrünü azaltmıştır. Bu sınıf, önemli ölçüde plazma membranı instabilitesine neden olur ve çoğu düzeltici tarafından kurtarıldığında (rPhe508del), Phe508del'i içerir [28].

Sınıf VII mutasyonları mRNA'yı transkribe edemez ve KFTR proteinin sentez kaybına neden olur. Bu tür defekt, KFTR bypass terapisini gerektirecektir [29, 47].

Sınıf I–III ve VII, KFTR'nin en ciddi mutasyonlarını oluştururken, sınıf IV–VI daha hafif mutasyonlar olarak kabul edilir. Bu mutasyonların mekanizmalarına dair son zamanlardaki anlayışlar, sınıf II ve III mutasyonları için yeni, yüksek etkili KFTR modülatör tedavilerine yol açmıştır. Yoğun araştırmalar, sınıf I ve VII mutasyonlarına sahip hastalar ve kesin klinik denemeler için yeterli sayıda hasta olmayan nadir mutasyonlar için tedaviler geliştirmeye odaklanmaya devam etmektedir.

2.5. PATOFİZİYOLOJİ

KF de, tüm ekzokrin bezler farklı dereceler ile etkilenmektedirler. Ekzokrin bezler, cilt, solunum yolu, sindirim sistemi ve üreme sistemi gibi çeşitli organlarda yüksek derecede özelleşmiş işlevleri yerine getirdikleri nedeniyle, KF de olası semptom ve komplikasyonların sayısı büyüktür. Ter bezlerinde normal KFTR aktivitesi, genellikle izotonik terlemeden klor iyonu emilimine neden olur; kistik fibrozisli bireylerde KFTR işlev bozukluğu, ter bezlerinin kanallarında klor emilimini bozar ve sonuçta yüksek ter klorür konsantrasyonları ortaya çıkar [39, 48]. Yoğun salgıların ekzokrin kanallarının tıkanmasının, hastalığın neredeyse tüm belirtilerinin patogenezinde temel bir rol oynadığı görünmektedir. Hastaların %10 ila 20'sinde, ilk belirti genellikle mekonium ileus'u olabilir. Kronik akciğer hastalığı, pankreas yetmezliği ve safra sirozu, hastalığın seyri boyunca farklı hastalarda farklı hızlarda ilerler. Ekzokrin kanalların progresif tıkanması, hastalığın patogenezin düzenli bir özelliğidir.

Klasik KF vakalarında, kalınlaşmış sekresyonlar pankreasın kendi eliyle sindirilmesi (autodigestion) ve organın yağlı replasmanına neden olur. Pankreatik yetersizlik, KF bireylerin yaklaşık %80'ini etkiler; karın gazı ve şişkinlik, steatore ve kilo kaybına neden olabilir; genellikle dışkıda azalmış fekal elastaz-1 içeriği ile tanımlanır. Bazı KF bireylerde, genellikle daha hafif varyantları taşıyanlar (IV ile VI arasındakiler), pankreas yetersizlik yaşamın ilerleyen dönemlerinde gelişebilir veya hiç gelişmeyebilir. Pankreas yetersizlik göstermeyen hastalar, yetersizliği olanlara göre akut pankreatit açısından daha yüksek risk taşırlar [49]. KF ile ilişkili diyabet, yaşın ilerlemesiyle birlikte sıklığında artış görülür ve 30 yaşından büyük olan KF bireylerin yaklaşık 1/4 ini etkiler. Güncel kılavuzlar, KF ile ilişkili diyabet için yılda bir kez oral glukoz tolerans testi ile taramayı önermektedir [50].

KF ile ilişkili karaciğer hastalığı, artmış alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeyleri ile ilişkili steatoz'dan başlayarak, fokal biliyer fibrozis veya ciddi kolestaz ve karaciğer naklini gerektiren ileri karaciğer sirozu ile portal hipertansiyona kadar değişebilir. Sirotik karaciğer disfonksiyonu olmadan non-sirotik portal hipertansiyon, KF hastalarında yaygın olan bir durum olabilir ve karaciğer nakline gerek duymayabilir [51].

2.5.1. Solunum sistemi

Akciğerlerde, aşırı viskoz mukusun hipersekresyonu ve kronik bakteriyel enfeksiyonu, progresif bir kronik obstrüktif hava yolu hastalığına yol açar, bu da nihayetinde yaygın, ciddi bronşektaziye neden olur. En erken patolojik lezyonlar distal bronşiolerde bulunur. Viskoz salgılar, mutant KFTR'nin birincil lezyonudur. Mukusun submukozal kanallarında birikmesi [52] ve hava yolu epitelyumuna yapışması nedeniyle mukosilyer temizliğin başarısızlığı gelişir [53, 54]. Ayrıca, KF mukusunun akciğer patofizyolojisindeki ana rolü, KF'li bebeklerde hava yollarının bakteriyel enfeksiyonu veya yapısal hasar belirtileri başlamadan, mukus tıkanıklığı bulunan kanıtlarla desteklenmektedir [42].

KF'li hastaların solunum yollarından neredeyse her zaman bakteriyel patojenler izole edilebilir. Balgam kültürlerinden izole edilen en yaygın patojenler *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Daha az yaygın olarak *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Hemophilus influenzae* bulunur. Hastalığın ilerleyen evrelerinde genellikle *Pseudomonas* baskındır. Yetişkinlikte hastaların %70'ten fazlası *P aeruginosa* ile kolonize olmuştur [55]. Kronik *P aeruginosa* enfeksiyonu, KF hava yolundaki mukus tıkaçlarında anaerobik bir ortam oluşturur. Anaerobik kültür koşullarında, özellikle *Prevotella*, *Veillonella* ve *Propionibacterium* olmak üzere birçok anaerob patojen, KF hastaların balgamında tespit edilir ancak sağlıklı gönüllülerin indükte balgamında bulunmuyor [56]. *Pseudomonas aeruginosa* pozitif kültürlerle anaerobların varlığı arasında bir korelasyon vardır. Çoklu ilaca dirençli organizmalar (MDRO), KF balgam kültürlerinde daha yüksek prevalans ve kronisite ile tespit edilir. Bunlar, *P aeruginosa*'yı bastırmak için antibiyotiklerin akut ve kronik uygulaması ile ilgili görünmektedir. Bu patojenler arasında *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ve *Burkholderia cepacia* kompleksi bulunmaktadır. *Aspergillus* ve nontüberküloz mikobakteriler de KF balgam kültürlerinde daha sık tespit edilir. Bu MDRO'ların KF akciğer hastalığına aktif olarak katkıda bulunup bulunmadığını veya bronşektazik hava yollarında bulunan kommensal patojenler olduğunu belirlemek zordur. Nötrofil baskın alt solunum yolu enflamasyonu, KF'in karakteristik santral bronşektazisinin patogenezinde başlıca bir rol oynar [57]. Bronkoalveoler lavaj sıvısında (BALF) enfeksiyonu olan KF'li hastalarda, kontrol grubuna göre artmış nötrofiller, nötrofil elastaz ve özellikle IL-8 sitokinler gösterilir [58, 59]. Önemli bir şekilde, KF tanısı konan bebeklerde yapılan seri bronkoskopiler ve akciğer BT taramalarının prospektif bir çalışmasında, 3 aylık KF'li bebeklerde BALF'deki nötrofil elastazın değeri, 1-3 yaş arasında bronşektazi geliştirme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur [60, 61]. Viral enfeksiyonlar, KF'li bebeklerde *P aeruginosa* enfeksiyonu edinme riski ve artmış BALF nötrofilleri ve sitokinleri ile ilişkilidir [62]. KF'li bir hastada viral solunum yolu enfeksiyonu geliştirdiğinde *Pseudomonas* enfeksiyonunun şansı artar [63].

Bunun sonucunda, sekresyonlardaki artış, öksürük ve balgam üretiminde kademeli şekilde artışa ve ardından solunum hızında artışa; inspirasyon sırasında göğsün içe doğru çekilmesine, yaygın, kaba inspiratuar raller'e yol açar. Akciğer röntgeni, kötüleşen hiperinflasyonu gösterir. Peribronşiyal kalınlaşma ve nodüler veya kistik dansiteler genellikle olağandan daha belirgindir. Solunum fonksiyon testleri, bazal düzeyden kötüleşmeyi gösterir. Genellikle, rezidüel hacim (RV) artar; zorlu vital kapasite (FVC) ve birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) azalır; %25 ila %75 arasındaki ekspiratuar akış (FEF25%-75%) aynı şekilde azalır. Antibiyotik tedavisi ve düzenli göğüs fizyoterapisi uygulanması genellikle pulmoner fonksiyon endekslerinin çoğunu en azından bazal değerlere geri getirmekte başarılı olur. Ancak, *Pseudomonas* ve *Staphylococcus* genelde eradike olmayıp, balgam kültürlerinde üremeleri genellikle devam eder. Tedaviye verilen tepkinin açıklamak için en kabul gören hipotez, terapinin organizmaların sayısını ve muhtemelen virülansını azalttığıdır. Bununla birlikte, bir alevlenmenin ardından baz çizgiye dönmesine rağmen, tekrarlayan epizodların birikim etkisi progresif bronşektazi veya atelettazi veya ikisinin bir kombinasyonu ile giderek artan bir pulmoner fonksiyon

kaybına neden olur. Otopside hava yolu yıkımı ve pulmoner parankimin göreceli olarak korunması gösterilir.

2.6. KLİNİK BULGULAR ve EVALUASYON

2.6.1. KFTR Mutasyonunun Kliniğe Yansıması

KF ile ilişkilendirilmiş 2100'den fazla mutasyon bulunmaktadır [64]. Mutasyonun tipi, KFTR geninin etkileşimini ve fonksiyon düzeyini belirler. Hastalığın multisistemik klinik bulguları da bu fonksiyon düzeyine bağlıdır. Genellikle KFTR geninin fonksiyonu %5-%10 arasında olduğunda hastada doğuştan gelen iki taraflı vaz deferens yokluğu görülmektedir. Fonksiyon %5 civarında olduğunda hafif akciğer tutulumu ve pankreas yetmezliği de eklenmektedir. Gen fonksiyonu %5'in altına düştüğünde, vaz deferens yokluğu, orta şiddetli pulmoner hastalık ve değişik derecede gastrointestinal sistem tutulumundan oluşan 'klasik KF' tablosu gelişmektedir. KFTR gen fonksiyonu %1'in altına düştüğünde ise ağır akciğer hastalığı ile pankreas yetmezliği gelişmektedir [65, 66].

ABD ulusal sağlık enstitüleri (NIH), ABD KF Vakfı (CFF) ve Sequenom tarafından finanse edilen yeni bir girişim olan The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) [67], KFTR mutasyonlarının fonksiyonel sonuçlarını yayınlamaya adanmış bir web sitesidir. En yaygın mutasyonu F508del'e homozigot olan hastalarda pankreatik yetmezlik görülmektedir; pankreatik yetmezliği olan KF hastalarının genellikle kötü bir prognoza sahip olma eğiliminde olduğu bilinmektedir. F508del, hastalığa neden olan büyük mutasyonlardan biridir; bazı diğer mutasyonlar KF ile ilişkili bozukluklarla ilişkilendirilirken, bazı mutasyonların klinik önemi yoktur veya bilinmemektedir.

R117H dahil birkaç mutasyon, pankreatik yetersizlik ve hafif bir fenotip ile ilişkilidir. İlginç bir şekilde, R117H'nin fenotipi, ekzon 9'un 5'inde bulunan poliT ve poliTG intronik alanlarının ekspresyonu ile ilişkilidir. R117H ile ifade edilen bir T5 polimorfizmi, konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna (CBAVD) veya idiyopatik pankreatit ile sonuçlanabilir ve hafif akciğer hastalığı ile komplike olabilir. Öte yandan, R117H'nin T7 veya T9 ile ilişkili olduğu durumlarda KF veya KF ile ilişkili hastalığın herhangi bir belirtisi olmayabilir [68].

KF ile ilişkilendirilen bazı aleller (örneğin, 3849 + 10kbC → T), nazal polipoz ve bronşektazi ile ilişkilidir, ancak normal ter testi sonuçlarına sahiptir. Bu hastalarda KF tanısı güvenle konabilir. Daha sorunlu olan, atipik sunumları, normal ter testi sonuçları ve en az bir KF ile ilişkilendirilmiş mutasyona sahip olan kişilerdir. Yüksek klinik şüpheye sahip tüm hastalarda daha kapsamlı genotiplendirme, KF için uygunluk belirlemek için kullanılabilir, çünkü mutasyon analizleri modülatör tedavilere uygunluk belirlemek için kullanılacaktır. Örneğin, G551D mutasyonuna sahip KF hastalarının tedavisi, KFTR potansiyatörü Ivacaftor kullanılarak solunum yolu semptomlarında, kilo alımında ve ter klorür değerlerinde pozitiften sınırdaki değerlere kaymada şaşırtıcı iyileşmelere neden olmaktadır [69].

Aynı genotipe sahip hastaların farklı fenotiplere sahip olabileceği, modifiye edici genlerin KF fenotipini belirlemede önemli bir rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Hipotez kurarak, akciğer hastalığı şiddeti için potansiyel aday modifiye edici genler önerilmiştir; bunlar arasında α 1-antitripsin, HLA antijenleri, nitrik oksit sentaz, mannoz-bağlayıcı lektin, transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve β 2-adrenerjik reseptör bulunmaktadır, fakat bu gen polimorfizmlerin hiç biri henüz resmi olarak geçirilmemiştir [70].

2.6.2. Solunum Sistemi

Kistik fibrozisli hastaların akciğerleri genellikle doğumda morfolojik ve fonksiyonel olarak normaldir. Ancak zamanla, hava yollarındaki sekresyonların birikimi ve tekrarlayan enfeksiyonlar neredeyse tüm hastalarda pulmoner fonksiyonun ilerleyici bir şekilde bozulmasına neden olur. Tamamen gelişmiş klinik sendromda, kronik bronşit, amfizem ve astımın görüldüğü tüm pulmoner fonksiyon anormallikleri ortaya çıkabilir. Ancak, KF'in düzenli bir özelliği olan bronşektazi, pulmoner performansı etkiler. Kronik, lokal enfeksiyon ve hava yolunda hasar, bronşektazik hava yollarının komplians'ını artırarak hava yolunun hızlı ekspirasyon veya öksürük sırasında çökmesine neden olur. Kistik fibroziste solunum fonksiyon testleri, hastalığın doğal seyrini izlemek ve terapötik müdahalelerin etkisini değerlendirmek için kullanılır.

Küçük hava yolları (bronşiolleler), KF'in erken evresinde tıkanmaya karşı hassastır. Bu aşamada, sigara içenlerde olduğu gibi, küçük hava yolu hastalığı için yapılan testlerin sonuçları genellikle anormal olma eğilimindedir, ancak büyük hava yollarının tıkanıklığı için yapılan testler hala normal olabilir. Üç faktörün etkileşimi tıkanıklığa neden olur: (1) daha küçük hava yollarındaki primer hastalık, genellikle proksimal, daha büyük hava yollarındaki bronşektazi ile ilişkilidir; (2) yapışkan salgılar, bozulmuş silier hareket ve bozulmuş öksürük ve (3) akciğer elastik geri çekilmesindeki (recoil) ilerleyici azalma. KF' de akciğer elastik geri çekilmesindeki ilerleyici azalma, pulmoner parankim kaybindan ziyade (primer) hava yolu hastalığı ile gelişen hiperinflasyon'a bağlıdır. Bu mekanizma, kronik bronşit ve amfizemdeki mekanizmadan farklıdır; burada parankimal yıkım ve hiperinflasyonun birleşik etkileri elastik geri çekilmesindeki azalmasından sorumludur. Amfizem, KF'in düzenli bir özelliği değildir ve bazı hastalarda hastalığın seyrin geç döneminde ortaya çıkabilir [47].

Hava yolunun düz kas tonu, KF de sadece hafif derecede artar. Egzersiz, kısa bir süre sonra bronkodilatasyonu tetikler, ardından hemen bronko-konstrüksiyon gelişir. Hem bronkodilatasyon hem de bronko-konstrüksiyon, KF'de astımdan çok daha etkileyici değildir. Aslında, KF'de abartılı bronkodilatör tepkiler, eklenmiş astım olasılığını artırır. KF in erken evre lezyonların bronşiolleler'den kaynaklanması nedeniyle, solunum frekansına bağımlı testlerde (örneğin, dinamik akciğer kompliyansı), hacimle ilişkili testlerde (örneğin, kapanma hacmi) ve düşük akciğer hacimlerinde maksimal ekspiratuar akış ($V_{.emax}$) gibi anormallikler gösterilebilir, ancak büyük hava yolunun fonksiyonu test sonuçları (örneğin, FEV1 ve hava yolu direnci) hala normal olabilir[47]. Hava

yollarındaki obstrüksiyonu ilerledikçe ve alveolar ventilasyon ile perfüzyon arasındaki dengesizlikleri abartıkça, arteriyel hipoksemi gelişir; buna bağlı olarak pulmoner hipertansiyon, cor pulmonale ve ardından sağ ventrikül yetmezliği ortaya çıkar. Hastalığın seyrinin sonlarına doğru hiperkapni ve solunum asidozu, solunum yetmezliği tablosuna katkıda bulunur. Enfeksiyon atakları hastalığın seyrinde araya girer; her atak sırasında pulmoner fonksiyonu kötüleşir, ancak hastalığın preterminal aşamaları hariç, genellikle bazal düzeyine yakın geri döner.

Kistik fibrozisli hastalardan alınan balgam veya orofaringeal kültürlerden izole edilen özgün solunum florası, tanıyı koymakta ve akut alevlenmeler için antimikrobiyal tedaviyi yönlendirmede yardımcıdır. KF'li birçok hastanın balgamında *P. aeruginosa* ve *S. aureus* tek başına veya diğer organizmalarla birlikte bulunur. Farklı organizmalar ile KF akciğer hastalığı ilerlemesi arasında korelasyonlar olduğuna dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Mukoid *Pseudomonas*'ın varlığı klinik açıdan önemlidir, çünkü KF'de akciğer hastalığının daha hızlı ilerlemesini öngörür[71]. Benzer şekilde, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'un üremesi, pulmoner fonksiyonunda düşüş [72] ve kötü bir sağkalım ile ilişkilidir[73]. *Burkholderia cepacia* kompleksi organizmaları ile enfeksiyonun, klinik durumun hızlı bozulması ile agresif olabilir veya sinsi bir seyir izleyebilir; mukoid pozitif organizmaların varlığı koruyucu gibi görünmektedir[74]. *Pseudomonas*'ın bastırmak için kronik antibiyotik tedavisi, klinik sonuçları iyileştirmiş ancak balgamda tanımlanan, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans* gibi çoklu ilaç dirençli organizmaların sayısını artırmıştır. *Stenotrophomonas maltophilia* ile kronik kolonizasyon, bir serolojik yanıtı indükler ve bağımsız olarak hava akımı obstrüksiyonundaki ilerleme ile korele olur[75].

Bakterilerin yanı sıra, küf ve non-tüberküloz mikobakterilerin tespiti için yapılan balgam kültürleri, antibiyotik tedavisine cevapsız akut alevlenmeleri olan hastaların tedavisini yönlendirmek veya akciğer hastalığının açıklanamayan ilerlemesi olan hastalar için faydalıdır. Alerjik bronkopulmoner aspergillosis (ABPA), KF akciğer hastalığını komplike etmektedir[76], ve son kanıtlar, *Aspergillus fumigatus*'un ABPA olmadan hava yolu enfeksiyonu veya alerji tetiklediği astım ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir[77]. Non-tüberküloz mikobakterilerin prevalansı %7 ila %24 arasında değişmektedir, en sık tanımlanan türler arasında *M. avium* kompleksi ve *M. abscessus* sayılabilir [78]. Kistik fibrozis popülasyonu, NTM enfeksiyonuna karşı özellikle yüksek risk altındadır ve tanı, tedavi ve önleme konularında benzersiz zorluklarla karşı karşıyadır. Kuzey Amerika genelindeki popülasyonda NTM izolasyon oranı 100000 kişi başına 6 ila 22 arasında değişirken, kistik fibrozisli kişilerin solunum kültürlerinde NTM'in 1000 kat daha fazla yaygınlığı bulunmaktadır. ABD KF Vakfı kayıtlarında 2019'da sonlanan beş yıllık bir dönemde, test edilen bireylerin %20'sinde bir veya daha fazla pozitif NTM kültürü bulunmaktadır. Son zamanlarda kistik fibrozis popülasyonunda NTM prevalansındaki artış, dünya genelinde çeşitli KF kohortlarında bildirilmiş ve NTM enfeksiyonu riski taşıyan diğer obstrüktif akciğer hastalıklarında da benzer şekilde artışlar belirtilmiştir. NTM enfeksiyonunun prevalansındaki bu artışa katkıda bulunan faktörler, iyileştirilmiş kültür teknikleri,

artan hekim farkındalığı, yaşlanan KF popülasyonu ve NTM'nin çevrede hayatta kalmasını destekleyen iklim değişikliği olabilir. *Aspergillus Fumigatus* varlığı ve alerjik bronkopulmoner aspergillosis (ABPA), NTM için artmış riskle ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda NTM pozitif kültürler ile *S. aureus* ve/veya *S. maltophilia* ile eşzamanlı enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda *Pseudomonas aeruginosa*, NTM prevalansının azalması ile ilişkilendirilmişken, diğerlerinde özellikle yetişkin kohortlarda yüksek oranlara sahiptir [79].

2.6.3. Pankreatik Fonksiyonu

Pankreatik fonksiyonun değerlendirilmesi, KF tanısını koymak için önemli bir bölümdür, çünkü hastaların neredeyse %90'ında pankreatik yetmezlik vardır. KF'e bağlı pankreatik yetmezliği olan bebekler, büyüme geriliği ve dışkılama problemler ile ortaya çıkabilir. Ancak, görünüş her zaman yağ malabsorbsiyonunun derecesi veya varlığıyla uyumlu olmayabilir. KF'li çoğu bebek şu anda yeni doğan taraması sonucu erken tanı alır. Şu anda, ekzokrin fonksiyonu değerlendirme ve pankreatik yetmezlik tanısı ELISA test ile dışkı elastaz 1 seviyelerinin ölçümü ile konabilir. Bu test pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) kullanımından etkilenmez [80].

Steatore tedavisi için altın standart, 72 saatlik yağ toplama testidir; ancak bu test, yüksek yağ tüketimi gerektiren, tam gün boyunca gıda alımının tam bir günlüğünü içeren ve aynı süre zarfında dışkı toplama işlemi yapılması gereken zahmetli bir testtir. Malabsorbsiyonunun derecesinin değerlendirilmesi, yağ malabsorbsiyon katsayısı tarafından belirlenir. Genellikle %7'den büyük bir malabsorbsiyon katsayısı anormal kabul edilir. KF'li hastalar genellikle %20 ila %30 civarında bir malabsorbsiyon katsayısına sahiptir. Pankreatik provokasyon testleri, (direkt sekretin veya CCK uygulamasını takiben pankreatik sıvının aspirasyonu) pankreatik fonksiyonun en doğru ölçümüdür ancak invazivdir [81]. Sekretin provoke MRCP [82] ve sekretin provoke ultrason, intraluminal duodenal değerlendirme tetkiki başka invaziv tanı yöntemlerdendir.

Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet Kistik fibrozis ilişkili diyabetin (KFİD) genellikle sinsice başlaması ve açlık hiperglisemisi genellikle geç bir belirti olması nedeniyle, 10 yaşında başlayarak oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile yıllık tarama önerilir [83, 84]. OGTT sırasında açlık, 1 saatlik ve 2 saatlik plazma glikoz (PG0, PG1 ve PG2) değerlerine dayanarak, aşağıdaki glukoz tolerans kategorileri tanımlanır:

Normal glikoz toleransı (NGT): $PG1 < 200 \text{ mg/dl}$ ve $PG2 < 140 \text{ mg/dl}$

Belirsiz: $PG1 \geq 200 \text{ mg/dl}$ ancak $PG2 < 140 \text{ mg/dl}$

Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance IGT): $200 \text{ mg/dl} > PG2 \geq 140 \text{ mg/dl}$

KFİD: $PG2 \geq 200 \text{ mg/dl}$

Açlık hipergliseminin olmadığı durum (fasting hyperglycemia FH): PG0 <126 mg/dl

Açlık hipergliseminin olduğu durum (FH):PG0 ≥126 mg/dl

Tek başına bozulmuş açlık glukozu (PG0 100–125 mg/dl), daha kötü sağkalım, beslenme durumu veya pulmoner fonksiyonla ilişkilendirilmemektedir [85]. Bununla birlikte, 110–125 mg/dl açlık glukozu, KFİD'e ilerlemenin bir belirteci olmuştur [86]. Başlangıçta açlık hiperglisemisi olmayan KFİD'li hastaların on yıl içinde %60'ında açlık hiperglisemi meydana gelir [87]. Çocuklarda, OGTT sırasında 1 saatte artmış plazma glukozu, KFİD'e ilerleme riskini öngörür [88]. Sürekli gece beslenmesi sırasında ve sonrasında, ara hastalıklar sırasında, intravenöz antibiyotik tedavisi ve glukokortikoid tedavisi sırasında periyodik olarak evde glukoz izleme yapılmalıdır [89]. Yüksek bir hemoglobin A1c (>6.5%), KFİD ile uyumludur, ancak HbA1c, genellikle KF hastalarında genel glikoz intoleransını düşük tahmin etme eğilimindedir ve KFİD taraması için önerilmez.

2.6.4. Osteoporoz/Vitamin D Eksikliği

Kistik fibrozisli hastalar, vitamin D eksikliği ve osteoporoz riski altındadır. Yıllık serum 25(OH) vitamin D3 düzeyleri izlenmelidir. Ayrıca, 2005 ABD KF Vakıf yönergeleri, osteopeni riski taşıyan tüm yetişkinlerde ve 8 yaşından büyük çocuklarda (malnütrisyon, kronik glukokortikoid kullanımı, orta ile şiddetli hava yolu obstrüksiyonu (FEV1 <50%), kırık öyküsü veya gecikmiş ergenlik gibi risk faktörleri olan) kemik mineral yoğunluğunu izlemek için DXA taramasını önermektedir [90]. Ek DXA taramalarının zamanlaması, önceki DXA ve klinik seyirle belirlenir. Daha yakın tarihli Avrupa KF Derneği yönergeleri, büyüme veya olgunlaşma gecikme yaşayan KF'li gençlerde DXA türetilmiş kemik sonuçlarını boy uzunluğuna göre ayarlamasını önermektedir [91].

2.6.5. Kistik Fibrozis İlişkili Karaciğer Hastalığı

KF'in değerlendirmesinin önemli bir parçası, karaciğer fonksiyonunun (transaminazlar, bilirubin, GGT) değerlendirilmesidir. Serum aminotransferazların geçici yükselmesi sıkça görülebilir ve ara hastalıklar ve ilaçlarla ilişkilendirilebilir. AST, ALT, GGT ve ALP düzeyleri yükselmişse, kontrol ölçümleri tekrarlanmalıdır. AST ile trombosit oran indeksi (APRI), karaciğer fibrozisinin bir belirteci olarak bulunmuştur [92-94]. Protrombin zamanı bazen, malabsorbsiyon ve karaciğer tarafından pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması kombinasyonu nedeniyle uzamış olabilir. Vitamin K durumunu değerlendirmek için PIVKA-II (vitamin K eksikliği tarafından indüklenen protein II) seviyesini elde edilmesi, vit K durumunu değerlendirmek için yardımcı olabilir. Ancak, bu testler genellikle hafif veya orta derecede odaklı biliyer sirozlu hastalarda bile oldukça normal olabilir.

Karaciğer ultrasonu (US), steatozis, karaciğer nodüleritesi, siroz, splenomegali ve varisleri tanımlayabilen yararlı bir tarama aracıdır; ancak düşük duyarlılığa sahiptir. Bir Doppler ile yapılan karaciğer US, portal hipertansiyonlu ileri hastalıkta portal kan akışındaki ters dönüşü gösterebilir. Son bir meta-analize göre, US elastografi, karaciğer sertliğindeki değişiklikleri belirleyebilir ve presirotik

karaciğer hastalığı olan hastaları tanılamak için kullanışlıdır [95]. Hastanın ileri karaciğer hastalığına sahip olduğu belirlendikten sonra, özofagus varis varlığını değerlendirmek için tarama endoskopisi gereklidir. Daha büyük ve muhtemelen kanama eğilimli olan varisler bantlanabilir. Özofagus varis kanamasından kaynaklanan mortalite oranı yaklaşık %30'dur.

Son olarak organ sistem tutulumları sırasında üreme sisteminden bahsetmek gerekir. KF hastalığı olan bireylerde, üreme sistemi tutulumunu gösteren başka bir endokrin bozukluğu ortaya çıkabilir. Nadiren, kısırlık değerlendirmesi sırasında aspermi tespit edilen erkeklerde KF bulunabilir. KF'li erkeklerde, değerlendirme sürecinin bir parçası olarak genellikle tam bir sperm analizi yapılır. Azoospermi, bu bozukluğa sahip erkeklerin %98'inden fazlasında tespit edilir.

2.7. Kistik fibrozis hastalarında Aspergillus enfeksiyonu

2.7.1. Aspergillus enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

KF hastalarının akciğerleri solunum enfeksiyonlarına oldukça duyarlıdır, bu nedenle enfeksiyon gelişimini takiben hava yollarında inflamasyon ve yeniden şekillenme (remodeling) gözlemlenmiştir [96, 97]. KF hastalarında, Nontüberküloz mikobakteriler ve mantarlar gibi patojenlerin kronik akciğer hastalığına katkıda bulunabileceği belirlenmiştir [98]. Birçok mantar KF hava yolu salgılarında ürerken, küfler arasında Aspergillus ve mayalarda Candida kültürlerde üremiş olan ana mantar türleri sayılmaktadırlar [99, 100]. Son çalışmalar, Aspergillus cinsini (yani *A. fumigatus*, *A. terreus* ve *A. niger*) kültür yöntemlerinin yanı sıra kütle spektrometrisi ve/veya moleküler yöntemler kullanarak incelerken, *Aspergillus fumigatus*'un (Af) balgamda en yaygın izole edilen tür olduğunu doğrulamıştır [100, 101]. Ayrıca, Af'un KF hastalarının kültürlerinde üreme sıklığının %10-25 arasında olduğu gösterilmiştir [102] ve genellikle çocuklardan ziyade, ergenler ve yetişkinlerde daha sık bildirilir [103]. Altı yaşından küçük hastalarda Af nadiren saptanmaktadır. Af ile kolonize olmuş hastaların sıklığının değişkenliği çeşitli faktörlerle açıklanabilir; bu faktörler arasında çevresel maruziyet, diğer KF patojenleri ile etkileşimler ve uygulanan terapötik müdahaleler bulunmaktadır.

2.7.2. Aspergillus Kolonizasyonunun risk faktörleri

KF hava yollarında sıkça görülen *Aspergillus fumigatus*'un varlığına yol açan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bu hastaların *Aspergillus*'a yatkınlıklarını açıklamak üzere çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezler arasında sık ve uzun süreli oral, intravenöz veya inhalasyon antibiyotik kullanımı [104], inhalasyon kortikosteroidlerin sıkça ve uzun süreli kullanımı [105], ileri yaş grubuna ait olmak [106], pulmoner fonksiyonunun daha düşük olması [6, 107] ve mantar ayırım ve tespitinde teknolojik ilerlemeler bulunmaktadır.

Bakterilerin, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilerin, havayollarında Af'un biyofilm tabaka oluşturmasını engelleyerek rekabetçi bir şekilde kolonize olmasını önlediği belirtilmiştir. Uzun süre antibiyotik kullanımı, havayolların mikrobiyom dengesini bozarak bakterilere karşı olumsuz bir etki yaratır ve Af'un yerleşmesine neden olabilir [108]. Yakın zamanda yapılan bir

çalışmada, ABD'de kistik fibrozis vakfından alınan büyük bir örneklem üzerinde, beyaz ırk ve pankreas yetersizliği ile *Aspergillus* enfeksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur [109].

Ayrıca, Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada kişiler arası bulaşmanın *Aspergillus* kolonizasyonu için potansiyel bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [110]. Alman KF Vakfı hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, evcil hayvan sahibi KF hastalarda *Aspergillus* kolonizasyonu ve ABPA gelişme sıklığında, hayvan ile teması olmayan hastalara göre anlamlı bir artış gözlemlenmiştir [111, 112].

2.7.3. *Aspergillus* enfeksiyonunun Patogenezi

Aspergillus fumigatus (Af) çevrede yaygın olarak bulunmakta ve düzenli olarak inhalasyon yoluyla hava yollarına girmektedir. KF akciğerlerinde tekrarlayan Af izolatlarının varlığı, ya tek bir (veya baskın) izolatla kronik kolonizasyondan kaynaklanabilir ya da birbirini takip eden farklı genotiplerle tekrarlayan kolonizasyondan kaynaklanabilir [113].

Afa karşı konak savunmaları, inhalasyon yoluyla alınan Afa karşı hem doğal (innate) bağışıklık yanıtını içerir (örneğin mukosilyer temizlik, hava yolu epitelyal hücreler ve fagositler aracılığıyla), hem de adaptif bağışıklık yanıtını içerir (T hücre aracılı yanıtlar dahil) [114, 115]. Hava yolu epitelyal hücrelerin, inhalasyonla alınan Af sporlarını temizlemede KFTR'nin doğrudan bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür [116]. KFTR eksikliği olan T-lenfositlerinin Af ile karşılaşmalarındaki yanıt ise Th-2 bağımlı immün yanıtı içerir ve IgE'ye doğru bir eğilim gösterir [117].

Afun virülansı ve patojenitesi ile ilgili yapılan araştırmalarda, Afun geniş bir sıcaklık aralığında hayatta kalabildiği ve insan vücut sıcaklığının onun için uygun olduğu gösterilmiştir. Af, metabolitlere ve efflux pompalarına sahiptir, bunlar bir tür adaptif savunma mekanizmaları olarak mantarı konakçıya karşı koruyabilir [118]. Ayrıca, Af'un konakçı hücrelerin reaktif oksijen ve nitrojen radikallerine karşı antioksidan mekanizmalara sahip olduğu da bilinmektedir [119].

KFTR kusuru, havayollarının mukus özelliklerini değiştirir ve bronş lümenini örten sıvının pH'ını düşürür, böylece endojen antimikrobiyal aktivite engellenir. Ayrıca, etkisiz hale gelen mukosilyer transport göz önüne alındığında, Afun üreme ve sebatı için uygun bir ortam oluşabilir. Bu durum, iltihap ve enfeksiyon döngüsünün ortaya çıkmasına neden olabilir [39].

Son bir çalışma, "pattern recognition receptor pentraxin 3" (PTX3)'ün seçici proteolizinin, KF'li akciğerlerinde Af'un kalıcılığına katkıda bulunabileceğini göstermiştir [22]. Hava yollarında gelişen iltihap nedeniyle nötrofil elastaz (NE) gibi proteazların birikimi epitelyumda hasara sebep olmaktadır. Af'un sporunda laminin ve fibronektine özgül reseptör gösterilmiştir. Proteazlara sekonder hasar neticesinde açığa çıkan laminin ve fibronektin ve kusurlu iyileşme sonrası biriken fibrin tabakası mantar sporları için besleyici son derece uygun bir ortam hazırlanmaktadır [120].

Bu mekanizmalar dikkate alınmadan, KFTR kusurunun Afun hava yollarında kolonizasyonundaki rolü, doğrudan KFTR disfonksiyonunu hedefleyen ilaçlarla yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. İlk pazarlanan KFTR potansiyatörü olan Ivacaftor, G551D mutasyonlu KF hastalarında Af pozitif balgam kültürlerinin görülme sıklığını belirgin bir düzeyde azaltmıştır [121].

2.7.4. Aspergillus enfeksiyonunun Klinik prezantasyonu

Af'un neden olduğu hastalıkların klinik çeşitlerine bakıldığında, KF hastalarında nadir durumlarda invaziv pulmoner Aspergillosis veya Aspergilloma vakaları bildirilmiştir. Genelde Af'un üreme ve klinik hastalık türleri şu şekilde sınıflandırılır:

Persistan Kolonizasyonu ve Geçici Kolonizasyonu Bazı hastalarda mantar izole edilse bile klinik belirtileri azdır. Tekrarlanan pozitif kültürler, persistan enfeksiyon veya kolonizasyon olarak adlandırılır. Pseudomonas için kullanılan Leeds kriteri, Af için de örnek alınarak, 6-12 ay süresince kültürlerin %50'den fazlasının pozitif olması veya bir yıl süresince en az iki pozitif kültür bulunması, persistan kolonizasyonu tanımlar [107]. Çalışmalar, Aspergillus ile kötü klinik ölçütleri arasındaki ilişkileri göstermiştir, ancak bu korelasyonun daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir [6, 122].

Fungal Bronşit/Pnömoni Bazı hastalarda Aspergillus üremesi, klinik hastalıkla ilişkilendirilebilmektedir [107, 123]. Mantar bronşit, klinik şikayetleri olan, haftalarca süren ve bakterilere karşı antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen durumlar arasında tanımlanır. Bu durum antifungal ilaçlarla tedavi edilir. Aspergillus Bronkopulmoner Aspergillosis'in (ABPA) ekarte edilmiş olması bu tanı için gereklidir. Baxter ve ark fungal bronşit için tanı kriteri önermişlerdir; bu kriter, Aspergillus'a karşı (IgE yanıtı olmaksızın) yüksek IgG düzeyi, pozitif kültür, Aspergillus spesifik PCR testi ve balgam Galaktomannan gibi çeşitli testleri içermektedir [124].

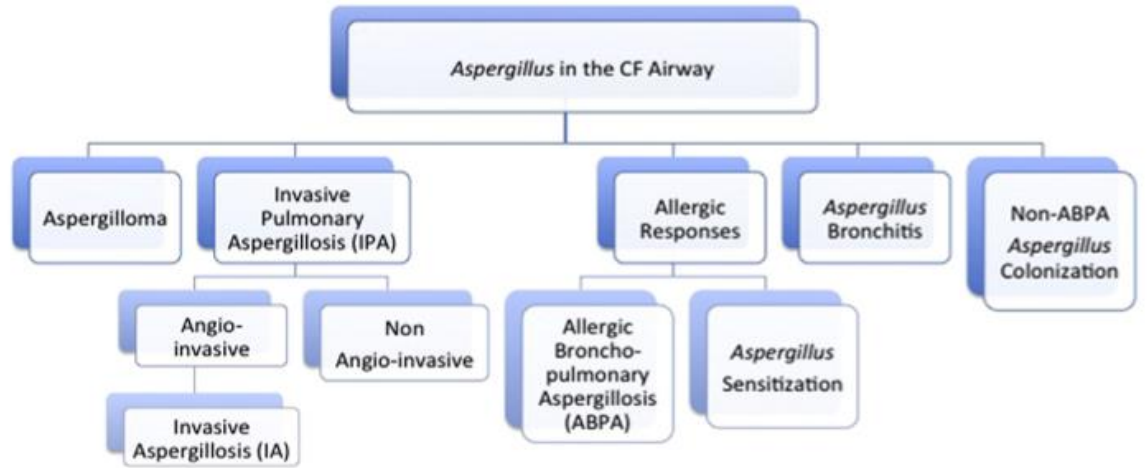
Daha şiddetli bir klinik formu olan invaziv fungal hastalığı temsil eden ve fungal pnömoni olarak adlandırılan durum için de tanı kriteri belirlenmiştir. Bu durumu tanımlayan kriterler arasında balgam miktarında artış, 6 ay süresince aynı mantar türünden ≥ 2 pozitif kültür bulunması, akciğer görüntülemesinde infiltrasyonlar, iki haftadan uzun süre antibiyotik tedavisine yanıt vermemiş olması, pulmoner fonksiyonlarda düşüş ve aynı zamanda ABPA ve yeni bakteriyel üreme ekarte edilmiş olması bulunmaktadır [125-127]. Mantar pnömoni tanısında bilgisayarlı tomografi önemli bir rol oynar. Bu durumun tipik radyografik bulguları arasında Halo bulgusu olan buzlu cam dansiteleri veya buzlu cam içeren konsolidasyonlar (ters Halo bulgusu) yer alabilir [128, 129].

Aspergillus Duyarlılığı (Sensitizasyonu) KF hastalarında çevresel alerjenlere duyarlılık gösterme olasılığının daha yüksek olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. KF'li yetişkinlerin, çoğu kez örnekleri üremeyenler dahil, çeşitli çevresel mantar alerjenlerine duyarlı olma ihtimalleri yüksek olduğu gösterilmiştir, bu da astım benzeri fenotiplere neden olabilmektedir [130]. Af'a karşı pozitif deri

testi veya yüksek Af spesifik serum IgE konsantrasyonu olarak tanımlanan IgE sensitizasyonu, KF hastalarının %40'ında bulunmaktadır [131].

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA) KF'li bireyler ABPA için daha yüksek risk altındadırlar. KF'li ve ABPA'li bireylerin daha düşük akciğer fonksiyonları ve daha sık eşlik eden hastalıklara sahip oldukları bulunmuş, bu da KF hastalık sürecinin olası bir hızlanmasını göstermektedir [124, 132]. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), KF hastalarının ~10%'unda meydana gelmektedir [133]. ABPA'nın evrensel olarak kabul edilen bir tanımı olmamakla birlikte, hastalık genellikle *A. fumigatus* sensitizasyonu, spesifik IgG yanıtı ve klinik semptomlar (örneğin, hırıltı) ile bilgisayarlı tomografi tarama belirtileri ile karakterizedir [133].

Hem IgE sensitizasyonu hem de ABPA, KF'li çocuklar ve yetişkinlerde klinik olarak anlamlı sonuçlarla (örneğin, akciğer fonksiyonu azalması ve/veya pulmoner alevlenmeler) tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Daha spesifik olarak, Af sensitizasyonu ABPA'li ve ABPA'siz konaklarda akciğer fonksiyonu azalma oranlarıyla ilişkilendirilmiştir [134]. Bu veriler, *Aspergillus*'un hava yolu epitelinde düşünülen proinflatuar rolüyle tutarlıdır. ABPA'nın tedavisi karmaşıktır ve genellikle uzun sürer; uzun süreli oral steroidlerle, azaltma ile bazen adjuvan olarak antifungalleri gerektirir. Çalışmalar, bu popülasyonda diğerlerine kıyasla ABPA riskinin daha yüksek olduğunu gösterdiği için, KF de erken çocukluktan itibaren yıllık taramanın rehberlerde önerilmektedir [135].



Şekil 2.7.4.1 KF havayollarında *Aspergillus*'un klinik fenotipleri (Chotirmall, S.H. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2014. 52: p. 161-173).

2.7.5. *Aspergillus* enfeksiyonunun Tedavisi

KF hastalarında akciğerin Af ile tutulumunun tedavisi genellikle iki büyük gruba ayrılmaktadır. Birinci grup, hava yollarının kolonizasyonu veya pulmoner enfeksiyonu (bronşit, pnömoni gibi) olan durumları kapsar ve bu durumlar antifungal ilaçlarla tedavi edilir. İkinci büyük grup ise Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA) hastalarını içerir. Bu hastaların tedavisinde temel olarak

kortikosteroidler kullanılır. ABPA grubunda yer alan hastaların tedavisi uzun dönemde antifungal ilaçlarla desteklenebilir. Son zamanlarda, anti-IgE monoklonal antikor kullanımının bu hastaların tedavisinde giderek yaygınlaştığı gözlemlenmiştir [136].

Şu anda mevcut olan tedavi seçeneklerini sınırlayan bir sorun, antifungal ajanların nispeten sınırlı olmasıdır. KF hastalarındaki önemli bir endişe, genellikle verilen dozların yeterli terapötik seviyelere ulaşamaması ve önerilen dozun %30-50'sine kadar daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulmasıdır [137, 138]. Af'un invaziv enfeksiyonların tedavisinde vorikonazol genellikle önerilen bir seçenektir. Ağır durumlarda posakonazol 6 aya kadar olan bir süre için kullanılabilir [139, 140]. Af kolonizasyonu ve bronşit klinik tutulumları da azol ilaçlarıyla tedavi edilebilir. Azole direnci durumunda ise lipozomal amphotericin B veya vorikonazol ile ekinokandin kombinasyonu gibi alternatif tedavi rejimleri kullanılabilir [127].

2.7.6. Aspergillus enfeksiyonunun Önlemesi

Önleme yöntemleri açısından, KF hastalarında mantar enfeksiyonu yaygınlığı göz önüne alındığında, profilaksi önemli hale gelmektedir. Uzun süreli kortikosteroid ve antibiyotik kullanımının etkilerini düşünerek, bu tedavileri alan hastalarda mantar kolonizasyonu ve enfeksiyon riskini değerlendirmek için tarama programları oluşturulması gerekmektedir. Özellikle azithromycin'in nötrofil ve IL-8 düzeylerini azalttığı bilindiğinden, kronik azithromycin kullanan hastalarda Af'a karşı savunmanın düşmesi ve onun kolonizasyonuna yol açması nedeniyle tarama programları daha da önem kazanmaktadır [141].

İnhaler cihazların hijyen için önemi üzerine yapılan bir çalışmada, 150 hastanın cihazlarından pamuklu çubuklar aracılığıyla alınan kültürlerde %57'sinden fazlasında mantar ürediği belirlenmiştir. Çalışmanın yazarları, inhaler cihazların mantar bulaşma riskinde önemli bir rol oynadığını vurgulamış, dolayısıyla KF hastalarının cihazlarını düzenli temizlenmelerinin önemli olduğunu belirtmişlerdir [142]. Ayrıca, bulaşık makinelerinin lastik parçalarında Exophiala türü (siyah maya) bulunduğu için, KF hastalarına bu parçalarla temas etmemeleri konusunda öneride bulunuldu [143]. Evcil hayvan temasının ve ABPA sıklığının arttığı gösterildiği düşünüldüğünde, profilaksi açısından evcil hayvanları ortamdaki uzaklaştırmanın faydalı olabileceği ifade edilmiştir [144].

2.8. TANI

KF belirtileri ve öyküsüne sahip bir bireyin terinde anormal derecede yüksek sodyum ve klor konsantrasyonlarının saptanması, KF tanısını konmaya olanak sağlar. Zaman içinde hastalığın klinik belirtilerine sahip olanlarda en belirgin klinik özellikler, kronik pulmoner hastalık ve pankreatik yetmezliktir. İki patolojik mutasyonun tanıya ek olarak belirlenmesi, teşhis kriteri olarak kabul edilir. Ancak, KF karmaşık bir sendromdur ve klinik belirtileri bazen çok açık olmayabilir; ayrıca aile öyküsü hemen her zaman net değildir. Bu nedenle, özellikle ergenler veya genç yetişkinlerde tanı koymak için bazen yüksek bir şüphe düzeyi ve bir dizi klinik test gerekebilir.

KF, genel popülasyonda yüksek bir sıklıkla görüldüğünden, geniş bir ayırıcı tanı yelpazesinde rutin olarak düşünülmelidir. KF'in en tutarlı özelliği, terde anormal derecede yüksek sodyum ve klor konsantrasyonudur. Tek güvenilir ter testi, pilokarpin'in iyonoforez'ine dayanır ve ardından yeterli bir ölçülen ter hacminde klor konsantrasyonunun kantitatif belirlenmesini içerir [145]. Çocuklarda, klor konsantrasyonları genellikle <30 mEq/L olarak kabul edilir. Ancak, normal konularda sodyum ve klor konsantrasyonları için ortalama değerler 20 mEq/L iken, KF olanlarda 95 mEq/L'dir. Çocuklarda, 30 ile 60 mEq/L arasındaki değerler sınırdan yüksek kabul edilir; bu durumda daha fazla değerlendirme gerekir. Yenidoğan taramasıyla elde edilen sonuçlara göre, yaşamın ilk birkaç ayında ter klorür değerlerinin >30 mEq/L olması tanısal olabilir [146]. Sodyum ve klor konsantrasyonu, yaşla birlikte kademeli olarak artar. Sodyum ve klor konsantrasyonlarının terde anormal derecede yüksek olduğu başka durumlar arasında malnütrisyon, adrenal yetmezlik, kalıtsal nefrojenik diabetes insipidus, ektodermal displazi ve füközidoz bulunur. KF tanısını doğrulamak için genetik analiz tetkikleri kullanılabilir. Minimal semptomları olan hastalarda, iki KF ile ilişkilendirilmiş alell'in bulunması durumunda tanı kesinleşir. En yaygın 32 alell için tarama programında, algılanamayan aleller nedeniyle genetik testin genel duyarlılık oranı %90'a düşürmektedir. Bu nedenle, negatif bir mutasyon analizi, KF'i ekarte edemez ve atipik hastalar dikkatlice takip edilmelidir.

Yenidoğan taramasının ilk aşaması genellikle neonatal kan damlasını kullanarak immünoreaktif tripsinojen (IRT) konsantrasyonunu belirler [147]. KF için yeni doğan taramasında pozitif sonuç alan bebekler, ter testi onayı için KF merkezlerine yönlendirilir [148]. KF tanısı için kriterleri karşılamayan ancak pozitif bir taramasına sahip olan bebeklere "KFTR metabolik sendrom" [149, 150], veya Avrupa'da "KFSPID (tarama pozitif tanı belirsiz, screen positive inconclusive diagnosis)" denmesi önerilmiştir [151]. KF'in bazı özellikleri bulunan ancak yeterli olmayan bireyler için başka bir kategori, KFTR ile ilişkili hastalıklardır [152]. Önceden bu grup hastalar için atipik veya nonklasik KF terimi kullanılıyordu. Bu hastaların tek bir KFTR mutasyonunun taşıyıcısı oldukları düşünülmektedir [153].

2.9. TEDAVİ

Kistik fibrozis (KF) tedavisi, belirli semptomlarla başa çıkmak, eksiklikleri düzeltmek ve hastalığın ilerlemesini ve komplikasyonlarını önlemek için tasarlanmış yoğun, kapsamlı KF tedavi programları, hayatta kalma süresinde dramatik bir artışa yol açmıştır. Kapsamlı tedavinin değeri tartışılmazken, tedavi planının her bir bileşeninin ve her hastaya gerekli olan her bileşenin seviyesinin faydası çok daha belirsizdir. Şu anda, en iyi yaklaşım, bireysel hastalardaki anormallik türünü ve derecesini belirlemek ve etkilenen organ sistemlerinin işlevini iyileştirecek veya koruyacak bir tedavi programı tasarlamaktır [154, 155]. Hastaya ve aileye tanı, tedavi, prognoz ve KF'in kalıtım modeli hakkında çeşitli yönler hakkında danışmanlık yapma tedavi başlangıcında önemli bir yere sahiptir.

KF hastalarının bakımının önemli bir yönü, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya genelindeki daha büyük ağda bulunan 100'den fazla KF merkezinin ağıdır. KF merkezleri, hastaların

bakımına multidisipliner ekip yaklaşımı kullanır. İdeal bir KF bakım ekibi, doktorlar, hemşireler, solunum terapistleri, fizik terapistleri, diyetisyenler, sosyal hizmet uzmanları, eczacılar ve genetik danışmanları içerir. Mevcut öneri, hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi ve hastalığın ilerlemesindeki ince değişiklikleri belirlemek ve tedaviye uyumu teşvik etmek için danışmanlık yapmak üzere en az her 3 ayda bir KF ekibiyle ayaktan hasta ziyareti yapmasıdır.

2.9.1. Solunum sistem tedavisi

KF ile ilişkili pulmoner hastalığın yönetimi, kronik bakım tedavisi ve akut alevlenmelerin yönetimi olmak üzere iki geniş kategoriye ayrılabilir.

2.9.1.1. Kronik Koruma Tedavisi

KF hastalarının %90'ından fazlası solunum yetmezliği veya pulmoner komplikasyonlardan ölür. KF deki pulmoner bozukluğun tedavisinin hedefleri, hava yolu tıkanıklığı ve enfeksiyon komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmektir [156]. Göğüs fizyoterapisi neredeyse tüm KF tedavi programları, viskoz sekresyonların hava yolunu tıkamasından kaynaklanan komplikasyonları önlemek için pulmoner sekresyonları temizlemeyi amaçlayan bir strateji içerir. Düzenli olarak gerçekleştirilen göğüs fizyoterapisi, yani “perküsyon ve postural drenaj”, en çok reçete edilen yöntemdir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda, göğüs fizyoterapisi genellikle rutin olarak, günde iki kez gerçekleştirilir [157].

Manuel göğüs fizyoterapi alternatif önlemler arasında yüksek frekanslı göğüs duvarı osilatör yeleş (HFCWO), zorlu ekspirasyon manevrası sırasında osilasyon direnci üreten küçük boru şeklinde bir cihaz olan flutter cihazı; hem pozitif ekspirasyon basıncı hem de zorlu ekspirasyon manevrası sırasında osilasyon direnci üreten Acapella ve Aerobika cihazları; pozitif ekspirasyon basınç (PEP) maskesi; intrapulmoner perküsyon ventilasyonu; otonom drenaj ve aktif solunum döngüsü; ve egzersiz bulunmaktadır [158].

Mukolitikler ve İnhalasyon Hipertonik Salin Bu ajanlardan biri olan N-asetilsistein, test tüpünde, mucus bileşenlerini çözmede ve KF hastalarından alınan balgamın viskozitesini azaltmada oldukça etkilidir [159-161]. İlginç bir şekilde, N-asetilsistein'in, kültürlenmiş epitel hücrelerinde KFTR Cl⁻ iletkenliğini aktive ettiği bulunmuştur [162]. Pulmozyme, bir DNA-kesme enzimi, KF hastalarında kullanılmaktadır [163]. Günde bir kez uygulanan tedavi, pulmoner fonksiyonu korur ve normal FEV1'e (≥85%) sahip genç KF hastalarında solunum yolu alevlenmelerinin göreceli riskini azaltır [164].

Hava yolu yüzey sıvısının anormal homeostazı, dehidrate sekresyonlara ve bozulmuş mukosilyer temizliğe yol açar. Hava yolu yüzey hidrasyonunu ve hava yolu temizliğini iyileştirmek için bir strateji olarak, ancak inhalasyon yoluyla verilen hipertonik tedavi değerlendirildiğinde 6 yaş ve

üzeri KF hastaları, bir bronkodilatörün ardından günde iki kez %7 hipertonic salin inhale etmekle solunum alevlenmeler sayısında belirgin düşüş sağlanır [165].

Bronkodilatörler KF hastaların solunum semptomlarının tedavisinde kullanılan ilaçların başka bir grubunu oluşturur. Wheezing'i olan küçük hastalarda da bu ilcalardan faydalanabilir. Ağır hava yolu obstrüksiyonu gösteren hastalardaki antibiyotik ve bronkodilatörlere yeterli yanıt alınmamış veya primer hastalıkları şiddetli astım veya ABPA ile komplike olmuş, kortikosteroid grubu ilaçlar da kullanılabilir. Kortikosteroidlerin ortaya çıkarabilecekleri yan etkilerden dolayı uzun dönem kullanımları tavsiye edilmiyor. Başka anti inflamatuvar ilaç grubu olan NSAID/Ibuprofen kullanımı akciğer fonksiyonunun düşüş hızını azalttığı gösterilmiş [166].

Antibiyotikler KF'in kronik koruma tedavisinin bir parçası olarak uygulanan iki önemli yenilik içermektedir. İlk olarak, inhalasyon terapileri, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki üç büyük prospektif denemede KF'li hastaların başlangıçtaki Pseudomonas enfeksiyonunu başarılı bir şekilde ortadan kaldırdığını ve kronik kolonizasyonu ertelediğini göstermiştir [167-169]. İkinci olarak, kronik inhalasyon ve/veya oral antibiyotik tedavileri, kronik Pseudomonas enfeksiyonu ile ilişkili akciğer hastalığının ilerlemesini başarılı bir şekilde azaltmaktadır. Bu tedavilere ek olarak, P. aeruginosa ve diğer fırsatçı mikropların kişiden kişiye bulaşması kronik kolonizasyon için başka bir kaynak olduğu vurgulanmalıdır. Bu açıdan KF hastaları için sağlık tesislerinde temas izolasyonu önlemleri önerilmektedir [170].

Pseudomonas aeruginosa ile kronik hava yolu kolonizasyonu/enfeksiyonu, akciğer hastalığının ilerleme hızını artırmaktadır. Asemptomatik olsa bile, P aeruginosa pozitif balgam kültürlerine erken inhalasyonlu kolistin ve oral sefuroksim ile tedavinin, kronik kolonizasyonu önleminde faydalı olduğu gösterilmiştir [171]. Dönüşümlü aylık periyotlarla değiştirilmesi ile kronik Pseudomonas kolonizasyonunun bastırılması (inhale tobramisın, kolistin ve aztreonam rejimleri) bu doğrultuda geliştirilen koruyucu tedavi yöntemlerinden sayılmaktadır [167-169, 172, 173].

KF de başka bir antibiyotik, oral azitromisindir. Azitromisin'in anti inflamatuvar etkisinden faydalanarak, P aeruginosa ile kolonize KF hastalarında altı ay süresince tedavi ile, FEV1'de ve kilo alımında artış ve pulmoner alevlenme oranlarında azalış gösterilmiştir [174].

2.9.1.2. KFTR Potansiyatörleri ve Düzelticileri

İvacaftor isimli ilaç, G551D mutasyonu içeren KFTR geninin fizyolojik etkilerini düzeltebilir. Potansiyatör olan ivacaftor, KFTR kanalının açıklığını artırarak klor iletkenliğini geliştiriyor. Günde iki kez 150 mg İvacaftor 48 hafta süreyle kullanılmasının ardından, FEV1 yüzde tahmin edilen 10,6 oranında artış, pulmoner alevlenme riskinde yüzde 55'lik azalma, KF yaşam kalitesinde (KFQL)

solunum semptom skorlarında 8,6 puanlık iyileşme, ter klor değerlerinde yüzde 48'lik azalma ve ortalama 2,7 kg ağırlık artışı gösterilmiştir [69].

KFTR düzeltici ve potansiyatör kombinasyonu modülatör terapileri arasında lumakaftor/ivakaftor (Orkambi), tezakaftor/ivakaftor (Symdeko) ve üçlü terapi elexakaftor (ELX), tezakaftor (TEZ) ve ivakaftor (IVA) (Trikafta) bulunmaktadır [175-178]. Bu kombinasyonlar, belirli mutasyon kalıpları için onaylanmış olup, KFTR proteinini düzeltmek ve potansiyalize etmek amacıyla geliştirilmiştir. Özellikle, 6 yaş ve üzerindeki KF hastaları için onaylanan Trikafta, diğer tedavilere kıyasla önemli ölçüde solunum fonksiyonlarında, terde klor konsantrasyonunda ve solunum kalitesi yaşam skorlarında iyileşme göstermiştir. KFTR potansiyatörleri ve düzelticilerinin sürekli evrimi, kistik fibrozis yönetiminde umut verici bir alan oluşturmakta, hasta sonuçlarında ve yaşam kalitesinde önemli iyileştirmeler sunmaktadır.

2.9.1.3. Akut KF Pulmoner Hastalığının Alevlenmelerinin Yönetimi

Pulmoner alevlenme durumunda tedaviye genel yaklaşım, göğüs fizyoterapisinin sıklığını arttırmak ve patojene uygun antibiyotik tedavi (oral veya şiddetli alevlenmelerde intravenöz olarak) uygulamasıdır. Şu anda, stafilokok enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanışlı olan ajanlar arasında dikloksasilin, sefalekssin, üçüncü nesil penisilin-klavulanik asit kombinasyonları ve makrolidler bulunmaktadır. Oral kinolon türevi sefalekssin, başlangıçta birçok *Pseudomonas* suşuna karşı etkilidir ve KF'in poliklinik yönetiminde geniş bir kullanıma sahiptir. Ancak, kullanımının dezavantajı, tedavinin birkaç seansından sonra genellikle direncin gelişmesidir. Levofloksasin gibi yeni kinolon'lar, genellikle *S aureus* ve *P aeruginosa*'ya karşı etkilidir.

KF'in şiddetli bir pulmoner alevlenmesinin tedavisi için metisiline dirençli *S aureus*'a bağlı olarak vankomisin veya linezolid önerilmektedir. *Pseudomonas* için genellikle intravenöz bir aminoglikozid ve yarı sentetik bir penisilin kombinasyonu kullanılır. Bu kombinasyonun, *Pseudomonas* üzerinde sinerjik bir etkisi olduğu ve *Pseudomonas*'ın her iki antibiyotiğe de direnç geliştirmenin daha az olası olduğu düşünülmektedir [179].

Üçüncü nesil penisilinler ve sefalosporinler piperasilin ve seftazidim, imipenem ve meropenem gibi karbapenemler ve en son beta-laktam olan aztreonam, *Pseudomonas*'a karşı oldukça etkilidir. Tek başlarına verildiğinde direnç genellikle hızlı bir şekilde gelişir. Genellikle bu ajanlar, bir aminoglikozid ile kombinasyon halinde kullanılır.

Staphylococcus, *Pseudomonas* ve diğer gram-negatif organizmalar olan *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi dirençli gram-negatif organizmalar, sıralı balgam kültürlerinde bir kez var olduktan sonra ortadan kaldırılmaları zordur [180, 181]. Birçok hasta 5 ila 7 gün intravenöz antibiyotik tedavi aldıktan sonra iyileşmeye başlasa da, çoğu KF merkezi, nüks oranını azaltmak ve alevlenmeler arasındaki süreyi uzatmak için en

az 2 hafta boyunca antibiyotikleri intravenöz olarak sürdürür [182]. Alevlenme ile astım kompartmanı bulunduğu zaman tedaviye sistemik steroid de eklenebilir.

2.9.2. Beslenme takviyesi

Kistik Fibrozis (KF) hastalarında detaylı bir beslenme değerlendirmesi, tanı anında ve yılda bir kez CFF yönergelerine göre yapılmalıdır [183]. Beslenme durumu her başvuruda kontrol edilmelidir. Hastalara yüksek kalorili dengeli bir diyet önerilir. CFF, bebekler ve küçük çocuklar için (0-2 yaş) boy ağırlığının 50. yüzdeleri dilimde korunması gerektiğini ve çocuklar ve ergenler (2-20 yaş arası) için BMI yüzdeleri diliminin 50. yüzdeleri dilimde olması gerektiğini önermektedir.

KF de morbidite ve mortaliteyi belirlemede pulmoner fonksiyonu majör faktördür, ama hastanın genel durumunun beslenme durumuyla sıkı bir şekilde ilişkili olduğu giderek açıklık kazanmaktadır. Normal beslenme durumunun sağlanması ve sürdürülmesi, genç çocuklarda ve yetişkinlerde akciğer fonksiyonunun korunması ile ilişkilidir. Kalori hedefleri genellikle normal kalori gereksinimlerinin %110 ila %120'sidir. Bu kalori alımlarında protein alımı genellikle ihtiyaçları karşılamak için yeterlidir. Hastalara, kalorili yoğun gıdaların tüketimi ile kalori hedeflerine ulaşmaları teşvik edilir. Bu zor bir hedefse, kalori artırıcılar (sebze yağları, tereyağı, peynir) önerilir, ardından yüksek kalorili takviyeler (shake'ler) kullanılır. Kalori ihtiyaçları, kronik akciğer hastalığı, malabsorbsiyon ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda artırılabilir. Agresif beslenme rehabilitasyonu için kısa vadeli olarak geceleyin nazogastrik beslemeler kullanılabilir ve uzun vadeli destek gereken hastalara bakım kolaylığı için gastrotomi tüpü yerleştirilir. Genellikle standart formüller kullanılır, ancak bazı hastalar besleme intoleransı ve zayıf kilo alımı sorunlarından fayda sağlarlar. İntravenöz veya parenteral beslenme nadiren kullanılır, ancak gastrointestinal cerrahi geçiren hastalarda gerekebilir.

Pankreas durumu (yetersizlik veya yeterlilik) belirlenmeli ve ihtiyaç duyuldukça izlenmelidir. Pankreatik enzim replasman terapisi (PERT), amilaz, proteaz ve lipaz içeren enterik kaplı kapsüller içeren, KF'in pankreatik yetersizliğinin yönetiminde temel bir taşıdır. PERT, protein, yağ veya karmaşık karbonhidrat içeren öğünlerden önce alınmalıdır. Lipaz 10.000 ünite/kg/gün'ü aşan yüksek PERT dozları ile ilişkilendirilmiş gibi görünen fibrozan kolopati veya kolon daralmalarının gelişimi, yüksek potansiyel pankreatik enzimlerin tanıtılmasından sonra ortaya çıkmıştır [123].

Pankreatik yetmezliği olan hastalar, yağda çözünen vitamin eksikliği riski altındadır. Yağda çözünen vitamin durumunun yılda bir kez izlenmesi ve seviyeler hala düşükse ek takviyeler gerekebilir. Tuz eksikliğini önlemek için hastaların tuz takviyesine ihtiyacı vardır. Tuz, bebek formülüne eklenir ve çocuklara ve yetişkinlere yemeklerine bol miktarda tuz eklemeleri ve sıcak hava ve artan fiziksel aktivite dönemlerinde tuz içeren sıvıları ve atıştırmalıkları almaları teşvik edilir.

2.9.3. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet Yönetimi

Kistik fibrozis ilişkili diyabet için insülin tercih edilen tedavidir ve ideal olarak rejim, bireysel hastanın ihtiyaçlarına uyacak şekilde özelleştirilir. KFİD tedavisinde bazal (uzun etkili) ve bolus (hızlı etkili) insülin kombinasyonları, açlık hiperglisemisi olan hastaların tedavisinde kullanılır. Açlık hiperglisemisi olmadığında, öğün öncesi hızlı etkili insülin, başlıca tedavi yaklaşımıdır. KF de sık sık öğün, atıştırmalık oldukça yaygındır ve birçok kişi için günde birkaç kez enjeksiyon gereksinimi engelleyebilir. İnsülin pompası sık enjeksiyon ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Ayrıca, KFİD de kalori kısıtlaması yapılmaz, ancak düşük besin değerine sahip yiyeceklerin (şekerli içecekler veya şekerlemeler) kaçınılması veya bunların kompleks karbonhidratlar, protein ve yağlarla tüketilmesi aşırı hiperglisemiden kaçınmak için faydalıdır. Pankreatik enzim replasmanının aynı zamanda yemekle ilgili glikoz dalgalanmasını iyileştirdiği görülmektedir [184].

2.9.4. KF İlişkili Kemik Hastalığı ve Hipovitamin D Yönetimi

KF kemik hastalığının (KFKH), travmatik olmayan vertebra kırığı olmaksızın tanımlanması, Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (Dual energy X-ray Absorptiometry) DXA ile kemik mineral yoğunluğunun (KMD) ölçümüne dayanır, 2011 Avrupa yönergeleri, yaş 8 ila 10 arasında temel DXA önermektedir [185]. DXA, önceki DXA'ya ve hastalık seyrine bağlı olarak değişen aralıklarda tekrarlanır: BMD-Z skoru >-1 (her 5 yılda bir), <-1 ancak ≥-2 (her 2-4 yılda bir) ve <-2 (yılda bir) şeklinde olarak. Kısa boy ve gecikmiş ergenlik, gençlerde DXA'nın yorumunu zorlaştırır [186]. Bu nedenle, boy-yaş-Z skoru veya kemik mineral görünür yoğunluk kullanımı önerilir [187, 188], ancak bunların KF de performansı ve kırık riski ile ilişkisi bilinmemektedir.

Sağlıklı yaşam tarzı, pulmoner fonksiyonu, beslenme durumunu ve vitamin D, vitamin K ve kalsiyum takviyesini optimize etmek, ayrıca fiziksel aktivite, KFKH'nı önlemenin ve tedavi etmenin ana direkleridir. Vertebral basınç kırıkları veya BMD-Z skoru ≤-2 ve belirgin kırık izlenmesi, uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımı veya transplant hazırlığı için gençlerde bisfosfonatlarla daha agresif tedavi önerilmektedir. Genç erişkinlerde farmakolojik müdahale için kriterler daha az serttir: düşük travma kırığı veya BMD-Z skoru ≤-1.5 ve uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımı veya transplant planı veya BMD-Z skoru ≤-2 ve artmış kemik kaybı ($\geq 4\%$). Osteoporoz tedavisi için çeşitli farmakolojik yöntemler bulunmaktadır ve denosumab gibi kemik rezorpsiyonunu inhibe eden monoklonal antikorlar ve anabolik paratiroid hormonu (PTH) ile ilgili tedaviler KF de geniş bir yere sahip değildir, aynı zamanda potansiyel yan etkilere sahiptir [189, 190]. Bu nedenle, genellikle bisfosfonatlar etkisiz veya kontrendike olduğu durumlarda kullanılır [189]. ABD KF Vakfı, 25-OH vit D'nin yanıtını izlemek için yılda bir kez ve daha agresif takviyeye başlatılan durumlar için daha sık (her 12 haftada bir) izlemeyi önermektedir. Cholecalciferol (vitamin D3) takviyesi için rehberler için sınırlı veri bulunmaktadır: bebeklerde, başlangıç dozu günde 400 ila 500 IU ve gerektiğinde günde 800 ila 1000 iü'ye kadar; 1 ila 10 yaş arası çocuklar için başlangıç dozu günde 800 ila 1000 iü, gerektiğinde günde 1600 ila 3000 iü ve yine gerektiğinde günde 4000 iü ve 10 yaş ve üzeri çocuklar ile yetişkinler

için başlangıç dozu günde 800 ila 2000 iü, gerektiğinde günde 1600 ila 6000 iü ve yine gerektiğinde günde 10,000 iü. Bu maksimum dozlarla yeterli 25-OH vit D elde edilemiyorsa bir uzmana danışılması önerilir.

2.10. PROGNOZ ve Kistik Fibroz Sağkalım Skorlama Sistemleri

Kistik fibrozis hastalığın seyri büyük ölçüde akciğer etkilenme derecesine bağlıdır. Zaman içindeki pulmoner fonksiyonunun bozulması, genellikle alevlenmelere bağlı ilerleyici bronşektazi ile karakterize edilen, solunum yetmezliği ve kor pulmonale birliktelikten kaynaklanan güçsüzlük, yetersizlik ve nihayetinde ölüm riskini artırmaktadır [13].

Son birkaç yıl boyunca, özellikle geri dönüşümsüz pulmoner değişikliklerin başlamasından önce erken tanı ve etkin tedavi nedeniyle, prognoz sürekli olarak iyileşmektedir. 2021 yılında ölüm yaş ortalaması 33,9 yıldır; ancak, 2021'de doğan çocuklar için Amerika Birleşik Devletleri'nde ortanca tahmini yaşam süresi 65,6 yıl belirlenmiştir. Pankreatik yetersizliği olmayan hastalarda uzun vadeli sağkalım önemli ölçüde daha iyi görülmektedir. Ayrıca, hastalığın seyri ve prognozunu KFTR varyant profili, modifikatör genler, hava yollarının mikrobiyomu, cinsiyet, çevresel sıcaklık, hava kirlenmelerine maruz kalma (tütün dumanı dahil), önerilen tedavilere uyum ve sosyo-ekonomik durumu etkilemektedir. Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş FEV1, sağkalımın en iyi tahminicisidir. KFTR modülatör tedavisi ile sağlık sonuçları sürdürülüyorsa, yaşam beklentisi potansiyel olarak daha da artabilmekte olabilir [191].

2.10.1.Prognoz Skorlama Sistemleri

Hastalığın klinik belirtileri, akciğer ve gastrointestinal tutulumun şiddetine bağlı olarak hastadan hastaya değişir. Pulmoner tutulum, mortalitenin en yaygın nedenidir[192]. Pulmoner enfeksiyonların kontrolü, bronşiyal sekresyonlarının temizliğini artırmak, besin emilimini düzeltmek ve beslenme desteği sağlamak hastalığın yönetiminde önemlidir. Hastaların bireysel özellikleri, tedavi stratejileri oluşturulurken dikkate alınır, çünkü tedaviye uyum ve hastalık şiddeti önemli prognostik faktörlerdir [193, 194]. Kistik fibrozisin sık görülmesi ve klinik belirtilerinin çeşitliliği göz önüne alındığında, kistik fibrozis şiddetini değerlendirmek için tasarlanmış skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler, hastalığın seyrini karakterize etmeye, hastalık geçmişini resmetmeye ve popülasyonlar arasındaki fenotipik farkları belirlemeye katkıda bulunmuştur. Kistik fibrozis şiddet skorlaması (KFSS), akciğer hasarının genişliğini değerlendirmek, klinik şiddeti karşılaştırmak, terapötik müdahalelerin etkilerini değerlendirmek ve sağkalım tahmini için kullanılmıştır. Ancak, ideal skor konusunda bir uzlaşma bulunmamaktadır.

Her KFSS sistemi belirli bir tarihsel bağlamda geliştirilmiş ve o dönemin ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik bir girişimdir. 1950'lerde, araştırmacılar hastalar arasında karşılaştırma yapma, hastalık şiddetini tanımlama ve tedavi stratejileri oluşturma ihtiyacını tartıştılar. *McIntosh*, klinik değerlendirmeye dayalı basit bir skorlama sistemini önerdi [195], ancak *Shwachman*,(aktivite

kapasitesi, beslenme durumu, fizik muayene ve radyografik değerlendirme ölçütlerine sahip) ilk detaylı klinik skorlama sistemini oluşturdu [193]. Shwachman skoru, tıp topluluğunda en sık kullanılan skorlamalardan biri olmasına rağmen, genellikle subjektif olması, genel kriterlere dayanması ve çocuklardaki klinik kanıtlara dayanması nedeniyle eleştirilir. Aynı zamanda solunum sistemi değerlendirmesini vurgulamaması, pulmoner fonksiyon testi sonuçlarını ve hastalık ilerlemesine bağlı komplikasyonları göz ardı etmesi de eleştirilen noktalardır. Bununla birlikte Shwachman skoru, hastalığın anlaşılmasına katkısı nedeniyle hala önemli olarak kabul edilir. *Doershuk*, Shwachman skorunda adaptasyon yaparak akciğerin tomografik belirtilerini ekleyerek daha yüksek objektiflik ve gençlerle yetişkinlerin değerlendirilmesini amaçladı [196]. Ancak *Doershuk* skoru, geniş bir şekilde kullanılmasına rağmen hala çok subjektif olarak kabul edilir.

KF hastalarının hayatta kalma oranı arttıkça yeni komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olur. *Taussig* tarafından geliştirilen (genel durum, solunum sistem ve gastrointestinal sistem'in klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendiren ölçütlere sahip) *NIH skoru*, bu klinik komplikasyonları dikkate alan tek sistem olup, prognoz değerlendirmesinde ve hastalık evriminde kullanışlı olduğu kabul edilmiştir [194]. Ancak NIH skoru, karmaşıklığı nedeniyle eleştirilmiş, hastaların ailelerinden iş birliği gerektirmesi, bazı nadir klinik öğeleri abartması ve diğerlerini göz ardı etmesi, 5 yaşın altındaki hastaları içermemesi ve hastaların klinik profilindeki günlük değişiklikleri değerlendirmemesi nedeniyle eleştirilmiştir.

Huang, uygulamalarında kullandıkları (genel ve solunum sistemin klinik değerlendirme, radyografik ve SFT ölçütlerine sahip) skoru bildirmiş ve bu skoru oldukça eksiksiz ve çeşitli tedavilere yanıtların nicelendirilmesine odaklandığı için önemli olarak kabul etmiştir. Ayrıca bu sistem, SFT sonuçları, hiperkapnik ve hipoksemik solunum yetmezliği ve diğer pulmoner komplikasyonları değerlendiren diğer skorlama sistemlerinde dikkate alınmayan parametreleri değerlendirmektedir [197].

Bazı çalışmalar, radyografik bulguların KF hastalarında klinik kanıtlar ve pulmoner fonksiyon testi sonuçları ile güçlü bir şekilde korele olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, radyografik skorlama sistemleri hastalığın değerlendirilmesinde önemli kabul edilmiştir. *Chrispin & Norman* pulmoner tutulumu tanımlayan çalışmalardan yola çıkarak ilk spesifik radyografik skorlama sistemini oluşturdular [198]. Ancak sistem, yeniden üretilebilirliğine dair veriler olmaması nedeniyle eleştirilmiştir. Öte yandan, *Brasfield* radyografik skorlama sistemi, yeniden üretilebilir olduğu ve pulmoner fonksiyon testin sonuçları ve prognozu ile yüksek korelasyona sahip olduğu kanıtlanmıştır [199]. Her iki skorlama sistemi de büyük tıp merkezlerinde ve çalışmalarda kullanılmıştır. Bununla birlikte, *Brasfield* skorlama sistemi esneklik eksikliği nedeniyle eleştirilmiştir.

Weatherly ve ark, hafif KF'in değerlendirilmesinde *Brasfield* skorundan daha iyi olduğunu düşündükleri başka bir radyografik skorlama sistemi olarak *Wisconsin* skorunu geliştirdiler [200].

Northern scoring sistemi, Wisconsin sistemine benzer olarak birleşmiş krallıkta geliştirmiş olup basit ve pratik kabul edilir, tek bir muayeneyle akciğer grafisi değerlendirmesine izin verir.

Röntgen tetkiklerin uygun maliyetli, kolayca uygulanabilir ve hastayı minimum radyasyona maruz bıraktığı bir gerçektir. Ancak BT'nin gelişimi, pulmoner yapıların daha iyi görüntülenmesine ve daha yakın zamanda hava yolu değişikliklerinin erken tespitine olanak tanımıştır. Ayrıca, BT taramaları daha az subjektif ve belirsizdir. İki tomografik skorlama sistemi, *Bhalla skoru* ve *Nathanson skoru*, hastalığın prognozunu belirlemede önemli olan farklı patolojik unsurların ayrıntılı analizini gerçekleştirmek amacıyla geliştirilmiştir [201, 202].

Bazı KFSS sistemleri "kendiliğinden açıklayıcı" gibi görünse de bunların doğru uygulanması genellikle geliştirildikleri merkezlerle sınırlıdır ve genellikle yazarları tarafından uygulanır. Son çalışmalar, mevcut KFSS sistemlerinin standartlaştırılması ve doğrulanması üzerine tartışmış, çalışmış ve onaylamıştır. Yakın zamanda erişkin grup KF hastalar için sırayla birleşik krallık, Fransa ve ABD'de geliştirilen ve klinikte kullanılabilirlik açısından yeterli düzeyde kabul görmüş olan CF-ABLE, French ve US-CFF skor sistemlerinden bahsetmek mümkündür. Bu skor sistemleri, hastaların genel sağlık durumu, beslenme durumları, solunum fonksiyonları, mikrobiyal üreme durumları ve olası komplikasyonları değerlendirerek gelecek 3-5 yıl içinde sağkalm ile ilgili yönlendirici tahminler sunmaktadırlar [7-9].

CF-ABLE dört kriterden oluşmaktadır ve klinikte hızlı ve kolay bir şekilde hastanın 4 yıllık prognozunu dikkatle hesaplamaya yardımcı olur (tablo 3.4.2). İlk kriter FEV1 değeridir ve %52'den düşük değerler hastalığın kötü seyrini hızlandırdığına işaret eder, bu durum 3,5 puanla değerlendirilir. CF-ABLE ekibi, FEV1'in zaman içindeki düşüşün çizgisel olmadığına dair bir gözlemde bulunmuş ve sabit %30 değer mortaliteyi öngörmek için yeterli olmadığını belirlemişlerdir. Bunun yerine, solunum fonksiyonundaki düşüş hızının daha hassas bir ölçüt olduğunu tespit etmişlerdir. İstatistiksel araştırmalar sonucunda, fonksiyon düşüşünün ve prognozun kötüleşmesinin başlangıç noktası olarak %52'ye denk gelen bir değeri belirlemişlerdir [8].

İkinci kriter alevlenme sayısını içerir. Son üç ay içinde birden fazla alevlenme olması olumsuzdur ve 1,5 puan eklenir. Üçüncü kriter hastanın beden kitle indeksi olarak 20 kg/m^2 sınır değer baz alınmıştır, bu değerden düşük BKİ olumsuz olarak kabul edilir ve skora 1 puan eklenir. Son olarak, dördüncü kriter hastanın yaşındır; 24 yaşından küçük olması olumsuzdur ve bir puan eklenir. Birinci basamakta kabul edilen toplam skor 2'den düşük olduğunda, 4 yıllık kötü prognoz (ölüm veya transplant) olasılığı çok düşüktür. İkinci basamakta, skor 2 ile 5 arasında ise orta düzeyde 4 yıllık mortalite oranı (%25'ten az) ile ilişkilidir. Üçüncü basamakta, skor 5'ten büyük olduğunda, kötü prognoz olasılığı yüksektir ve 4 yıllık mortalite (ölüm veya akciğer nakil) oranı %26'dan büyüktür.

Son zamanlarda Fransa'nın ulusal KF kayıt sistemi verileriyle geliştirilen prognoz skoru, klinik ve terapötik faktörler olmak üzere iki kategoriden oluşmaktadır ve hastalığın üç yıllık kötü prognozunu

öngörmeye yardımcı olmaktadır (tablo 3.4.4). Klinik faktörler grubunda, FEV1 için (%30'un altında 3.0 puan, %30 ile %60 arasında 1.5 puan); BKİ için (<15 değerlerde 1.0 puan, 16-18.5 arasında 0.5 puan); Burkholderia kolonizasyonu (pozitif bir durum için 1.0 puan, negatiflik durumunda 0 puan) yer almaktadır.

Terapötik faktörler grubunda yıllık IV antibiyotik kullanım sayısı (1-2 defa için 0.5 puan, >2 defa için 2.0 puan), yıllık hastane yatış varlığı (mevcut olduğunda 0.5 puan), uzun süreli oksijen kullanımı (mevcut olduğunda 1.0 puan), evde non-invaziv ventilasyon uygulanması (mevcut olduğunda 1.0 puan) ve son olarak oral kortikosteroid kullanımı (mevcut olduğunda 1.0 puan) yer almaktadır.

Bu skora sisteminin toplam puanı 0 ile 9,5 arasında değişir ve 3 farklı risk grubuna ayrılır. Birinci basamakta ≤ 1.5 puan alanlar düşük riskli grupta yer alır ve 3 yıllık kötü prognoz (ölüm veya akciğer nakli) olasılığı yaklaşık %1 civarındadır. İkinci basamakta 2 ile 3.5 puan arasında olanlar orta riskli gruba dahil edilir ve 3 yıllık kötü prognoz olasılığı %10 civarındadır. Son olarak, üçüncü basamakta ≥ 4 puan alanlar yüksek riskli gruba aittir ve kötü prognoz olasılığı %55 civarındadır [9].

Son olarak, 2000'li yıllardan sonra ABD Ulusal KF kayıt sistemi verileriyle oluşturulan US-CFF skora sistemi yaş, cinsiyet, yaşa göre ağırlık z skoru, FEV1, pankreas yetmezliği, CF bağımlı diyabet, Staphylococcus aureus, Burkholderia cepacia enfeksiyonları ve yıllık alevlenme sayısı gibi ölçütleri içerir. Bu ölçütler algoritmik olarak hesaplanarak beş yıllık sağkalım olasılığının yüzdesini spektrum şeklinde belirler [7].

Skorun hesaplama algoritmasının kısaltmış şekli aşağıda verilmiş, elde edilen ham skor (D) 5 yıllık sağkalım yüzdesiyle eşleştirilir. $A = (\text{yaş} \times 0.7) + (\text{erkek 0/kadın 6}) + (\text{DM} \times 13) + (\text{Burkholderia varlığı} \times 48) + (\text{alevlenme sayısı} \times 2 \text{ Burkholderia pozitif için/alevlenme sayısı} \times 12 \text{ Burkholderia negatif için})$; $34 - A = B$

$C = (\text{Ağırlık/yaş z skoru} \times 10) + (\text{pankreas yetmezliğin varlığı} \times 12) + (\text{Stafilokok varlığı} \times 6) + \text{FEV1}$;
 $B + C = D$ (Ham skor)

Eleştirilere, endişelere ve tartışmalara rağmen, KFSS sistemleri, KF'in anlaşılmasında ve evriminde önemli bir rol oynayan erişilebilir araçlardır. Skora sistemleri, hastalığın evrimini öngörmeye etkilidir ve hastalığın ilerleme hızını belirlemede katkıda bulunur. KFSS sistemleri, çeşitli terapötik yöntemlerin nitelendirilmesi ve nicelendirilmesinde kullanışlı araçlardır ve KF tedavi merkezlerinde multidisipliner ekiplere ek kaynak sağlar; böylece bu ekipler, çeşitli sistemler arasından en uygun olanı seçebilir ve rutinlerinde kullanabilirler. Ayrıca, 2000'den fazla KF ile ilgili mutasyonun genotip ve fenotip özelliklerine dair artan bilgi, aynı zamanda testlerdeki (BT, sintigrafi, manyetik rezonans, vb.) teknolojik ilerlemeler, mevcut KFSS sistemlerinde değişiklikleri ve gelecekte yeni sistemlerin geliştirilmesini gerektirmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI

Çalışmaya Ocak 2017- Ocak 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Kistik fibrozis ünitesinde kistik fibrozis tanısı ile takip edilen erişkin hastalar dahil edilmiştir. Hastalara ait temel demografik ve klinik veriler, laboratuvar sonuçları, genetik bulgular hasta dosyaları ve/veya Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Otomasyon Sistemini kullanılarak elektronik veri tabanından retrospektif olarak elde edilmiştir.

Çalışmanın protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunulmuş 25.07.2023 tarihli toplantı ve GO 23/642 sayılı kararla araştırma onayı alınmıştır.

3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ, ÖRNEKLEMİ, ARAŞTIRMA GRUBU

Çalışma planlandıktan ve etik kurul izni alındıktan sonra 1 Ocak 2017- 31 Ocak 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Kistik Fibrozis Merkezi'ne başvuran kistik fibrozis tanılı, takip ve tedavileri bu merkezde yapılan erişkin yaş grubundaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma prosedürü gereği, Aspergillus enfeksiyonunun akciğerin üzerine etkisi ve hastalığın prognozu ile ilişkisini araştırmak amacıyla, eşzamanlı bakteriyel ve enfeksiyöz olmayan alevlenmeleri bulunan, ABPA fenotipinde Aspergillus enfeksiyonuna sahip hastalar ve akciğer nakli yapılmış olan hastalar çalışmadan dışlandılar.

Dahil edilme kriterleri:

18 yaş ve üzerinde olmak

Ter testi ve/veya mutasyon analizi ile KF tanısı almış olmak

Dışlanma kriterleri:

Kayıtlarda yeterli bilgilerin mevcut olmaması

Akciğer nakli uygulanmış olmak

ABPA tanılı olmak

Aynı zamanda bakteriyel veya enfeksiyöz olmayan alevlenmesi mevcut olmak

3.3. ARAŞTIRMA TİPİ

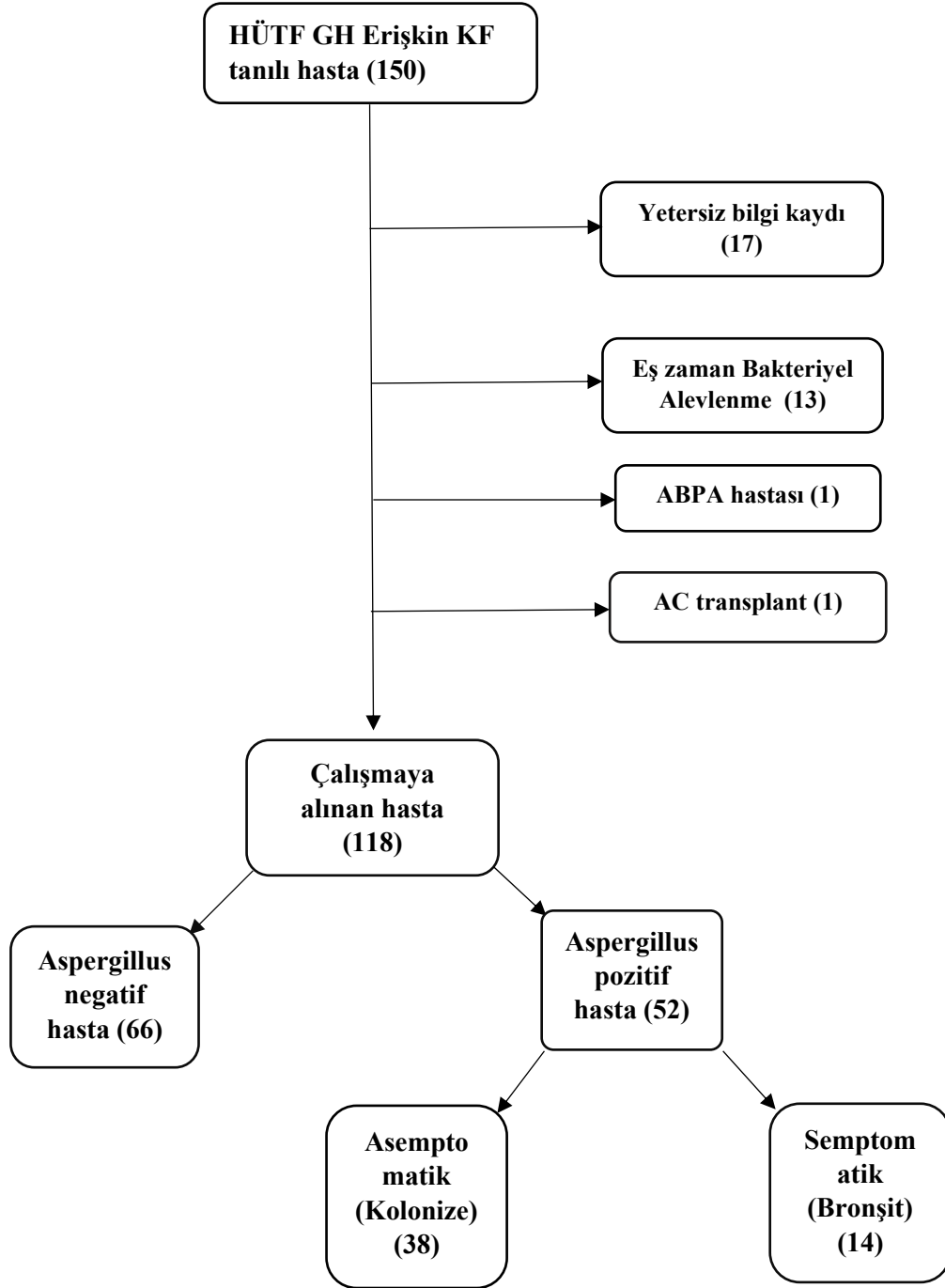
Bu çalışma tek merkezli retrospektif vaka kontrolü çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışma kapsamında Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı Erişkin Kistik Fibrozis Merkezince takipli kistik fibrozis tanı hastaların verileri değerlendirilmiştir.

3.4. ARAŞTIRMA YÖNTEMİ ve VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Araştırma için gerekli etik kurul onayı, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.07.2023 tarihinde alınmıştır (Karar No: GO 23/642).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Kistik Fibrozis Merkezi'nde takip edilen 150 kistik fibrozis tanı hasta bulunmaktadır. 01.01.2017-31.01.2023 tarihleri arasında hastaların tıbbi kayıtları incelenmiş ve dışlama kriterlerine uygun olarak, 17 hastanın yetersiz bilgi kaydı, 13 hastanın eş zamanlı bakteriyel ve/veya non-enfeksiyöz alevlenmesi bulunması, bir hastanın ABPA klinik hastalığı ve bir hastanın akciğer nakli uygulanması nedeniyle toplamda 32 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuçta, 118 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kohortundaki beş hasta, ortalama olarak enfeksiyondan iki yıl sonra vefat etmişlerdir. Bu hastaların ölüm nedenleri Aspergillus enfeksiyonu ile ilişkilendirilmemiş olup, bilgileri çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 3.4.1).

6-12 aylık bir süre zarfında, iki veya daha fazla balgam veya BAL örneğinde Aspergillus üremesi tespit edilen olgular, Af(+) hasta kohortunu oluşturdu. Aspergillus pozitif hastaların klinik yakınmaları bulunması, antibiyotik tedavisine yanıtız olmaları, antifungal tedaviye başarılı yanıt vermiş olmaları, ABPA ekartasyonu (total serum IgE<500 IU/ml), balgam Galaktomannan pozitifliği, Af spesifik PCR pozitifliği, kanda spesifik IgG ve IgE pozitifliği ve son olarak akciğer görüntülemesinde yeni gelişen akut infiltrasyon olmaması durumunda semptomatik (Bronşit) fenotipe ait olarak değerlendirilmişlerdir. Aksi durumda ise asemptomatik (Kolonize) olarak sınıflandırılmışlardır. Akciğer görüntüleme açısından, kolonize grubunda patolojik infiltrasyonun bulunması beklenmemektedir. Bu nedenle, Aspergillus pozitif ve negatif kohortlar arasında, ayrıca farklı fenotip alt grupları ile Aspergillus negatif kohortu arasında, ek olarak iki fenotip alt grubu arasında da karşılaştırmalar yapılmıştır.



Şekil 3.4.1 Hasta akım şeması

Hastaların takip sürecinde tanı ve tedavi amaçlı uygulanan rutin laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile elde edilen veriler hastanenin elektronik platformu kayıt sistemi (nucleus) üzerinden toplandı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, KF mutasyon verileri; kronolojik ve güncel BKİ ve solunum fonksiyon sonucu değerleri, ekzokrin pankreas yetersizlik ve KF ilişkili diyabet gibi komplikasyonlar; solunum sistem mikrobiyolojik kültür sonuçları, USOT (uzun süreli oksijen tedavisi) ve NIMV (Non

İnvaziv Mekanik Ventilasyonu) kullanımı; yıllık alevlenme bilgileri, iv antibiyotik kullanım ve yatış sayısı; akciğer transplantasyon listesinde bulunmak vb. bilgiler kaydedildi. İsim soy-isim, dosya numarası, T.C. kimlik numarası gibi hasta kimliğini açığa çıkarabilecek bilgiler kaydedilmedi.

Elde edilen bilgileri kullanılarak, BKİ, yaşa göre ağırlık z-skoru, solunum fonksiyonu düzeyi (FEV1), iv antibiyotik kullanım ve hastane yatılı pulmoner alevlenme sayısı gibi klinik özellikleri ve aynı zamanda CF-ABLE, French ve US-CFF adlandırılan üç klinik prognoz sınıflandırma skorlama sistemi ile hastaların zaman içinde hastalık şiddeti ve sağkalım sınıflandırma açısından değerlendirilip, kategorize edildiler (Tablo 3.4.1, 3.4.2 ve 3.4.4). Araştırmanın zaman eksenini açısından, Aspergillus enfeksiyonunun ortaya çıkma zamanı (*enfeksiyon-in*) baz alınarak ondan bir yıl önce (*enfeksiyon-pre*) ve sonrasındaki yıl (*enfeksiyon-post*) prognostik sınıflar karşılaştırılarak, farklı Aspergillus enfeksiyonunun klinik fenotiplerinin sağkalım üzerinde etkisi değerlendirildi (Tablo 3.4.3).

Yukarıda belirtilen klinik ölçütlerin Aspergillus pozitif ve Aspergillus negatif hasta popülasyonları arasındaki eş zamanlı ve zaman içindeki farklar, örneklemin yeterli sayısı ve normal dağılımı açısından eşleştirilmiş ve bağımsız grup t-test yöntemleriyle karşılaştırıldı. Solunum fonksiyonundaki değişiklikleri Aspergillus pozitif popülasyon içinde incelemek için, enfeksiyon öncesi-sonrası iki yıllık zaman sürecinde FEV1 değerleri eşleştirilmiş t-test ile karşılaştırıldı. Solunum fonksiyonunda zaman içindeki enfeksiyon etkisiyle değişimini araştırmak için, Aspergillus negatif kohortta vaka bulunmaması sebebiyle FEV1 değerlerinin toplam altı yıllık süre boyunca dört ayrı iki yıllık zaman dilimindeki değişimi incelendi. Bu dört zaman dilimi şu şekilde belirlendi: I. birinci yıldan üçüncü yıla kadar değişim (1-3 yıl), II. ikinci yıldan dördüncü yıla kadar (2-4 yıl), III. üçüncü yıldan beşinci yıla kadar (3-5 yıl) ve son olarak IV. dördüncü yıldan altıncı yıla kadar (4-6 yıl). Son olarak, vaka kohortun (Asp +) iki yıllık FEV1 değişimi (enfeksiyon öncesi-sonrası) kontrol kohortuna (Asp-) karşılık gelen FEV1 değişimi ile dört ayrı zaman diliminde bağımsız grup t-test yöntemiyle karşılaştırıldı.

Tablo 3.4.1 Kohortlar arası karşılaştırılan ölçütler

Ölçüt	İçerik	Değerlendirme	Kategoriler
FEV1	Birinci saniyede Zorlu ekspirasyon akımının yüzdesi	Solunum fonksiyonun majör ölçütü, toplam ekspiratuar akımının yüzdesi olarak değerlendiriliyor	Yaş ve morfolojiye göre yüzde şeklinde kıyaslanır; %30'den düşük değerler ağır şiddetli hastalıkla uyumludur
BKİ	Beden kitle indeksi	Bireyin fiziksel gelişimin ölçütü, Kg/m ²	Yaş ve morfolojiye göre oran şeklinde kıyaslanır; 18,5'ten düşük değerler malnütrisyon ve yetersiz gelişim ile uyumludur
Wi/Age z-skoru	Yaşa göre ağırlık z skoru	Hastanın gerçek ağırlığının, standart örneklemeden yaşıt bireylerin ortalama ağırlığından standart sapma sayısı	Skor değerine göre hastanın gelişim değişikliğinin (artış veya azalış yönünde) büyüklüğü popülasyon içinde değerlendirilir
CF-ABLE skoru	FEV1 Yaş BKİ Alevlenme sayısı	Birleşik Krallıkta geliştirilen 4 yıllık sağkalım tahmin ölçütü	≥5 yüksek risk 2-5 orta risk ≤2 düşük risk
French Skoru	FEV1/ BKİ/ Burkholderia üreme/ Yılda iv AB tedavi sayısı/ Alevlenme sayısı/ USOT/ NIV/ Oral steroid kullanımı	Fransa'da geliştirilen 3 yıllık sağkalım tahmin ölçütü	≤1,5 düşük risk 1,6-3,9 orta risk ≥4 yüksek risk
US-CFF skoru	Yaş/ Cins/ FEV1/ ağırlık yaş z-skoru/ DM/ Pankreas yetersizlik/ Staph aureus üremesi/ Burkholderia üremesi/ Alevlenme	ABD'de geliştirilen 5 yıllık sağkalım tahmin ölçütü	5 yıllık öngörülen Yaşam beklentisinin yüzdesi
Pulmoner Alevlenme	Yıllık Yatışa sebep olan alevlenme sayısı	Ağır ve/veya yatış gerektiren alevlenme	Yılda 1: düşük risk (iyi prognoz), ≥2 yüksek riskli (kötü prognoz)
İV AB	Yıllık İV Antibiyotik kullanım sayısı	İntravenöz antibiyotik kullanım sayısı	İV AB kullanım vakası ağır alevlenme ile eşdeğerdir

Tablo 3.4.2 CF-ABLE skorun ölçütleri ve yorumlanması

<i>CF-ABLE skoru</i>	<i>Puan</i>
FEV1	
≥52.8	0
<52.8	3.5
Alevlenme sayısı (İv AB kullanım gerektiren)	
≤1	0
>1	1.5
BKİ	
≥20.1	0
<20.1	1
Yaş	
≥24	0
<24	1
Yüksek risk	≥5
Mortalite	>%26
Orta risk	2-5
Mortalite	>%25
Düşük risk	≤2

Tablo 3.4.3 Aspergillus pozitif kohortta zaman eksenini

	Aspergillus pozitif KF hastalarda
pre	Enfeksiyondan 1 yıl önce
in	Enfeksiyonun gelişme sırası
post	Enfeksiyondan 1 yıl sonra

Tablo 3.4.4 French Skorun ölçütleri ve yorumlanması

<i>French Skoru</i>	<i>Puan</i>
<i>FEV1%</i>	
≥60	0
30-60	1.5
<30	3
<i>BKİ (kg/m²)</i>	
≥18.5	0
16-18.5	0.5
<16	1
<i>B. cepacia kolonizasyonu</i>	
Var	1
Yok	0
<i>İV AB kullanım sayı/yıl</i>	
0	0.5
1-2	1
>2	
<i>Hospitalizasyon</i>	
Var	0.5
Yok	0
<i>Oral Kortikosteroid</i>	
Var	1
Yok	0
<i>USOT</i>	
Var	1
Yok	0
<i>NIV</i>	
Var	1
Yok	0
Düşük risk	≤1.5 (%1 mortalite)
Orta risk	1.6-3.9 (%10 mortalite)
Yüksek risk	≥4 (%55 mortalite)

3.5. VERİLERİN ANALİZİ

İstatistiksel analizler IBM ® SPSS programının 25. yazılımını kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik (cinsiyet, tanı yaşı, yaş, komorbiditeleri, gen mutasyonu vb.) verileri analiz edilirken tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanılmıştır. Araştırmanın primer sonlanım noktası, Aspergillus enfeksiyonunun kistik fibrozisin klinik ve prognozu üzerine etkisinin

değerlendirmesidir. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama± standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (*Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk* testleri) incelendi. Hasta gruplarında sayısal verilerin karşılaştırılması yerine göre Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya *Fisher* testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde ise gruplar Student-t testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi 0.05 olarak belirlendi. Sürekli değişken şeklindeki etki büyüklüğü için %95 güven aralığı hesaplanarak sunuldu.

4.BULGULAR

Erişkin kistik fibrozisli hastalarda *Aspergillus* enfeksiyonun sıklığı ve hastalığın prognozu üzere etkisini araştırmak amaçlı yapılan retrospektif kohort çalışmamızın elde edilen bulguları aşağıda sunulmaktadır.

4.1. DEMOGRAFİK BİLGİLER ve HASTA ÖZELLİKLERİ

Altı yıllık izlemde çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Kistik Fibrozis Merkezi'nde takip edilen hastalardan 118 olgu dahil edildi. Toplam hastaların 44'ü (%37) kadın, 74'ü (%63) erkekti ve yaş ortalaması 26.3 ± 6.8 idi.

Tablo 4.1.1 kistik fibrozis tanılı 118 hastanın kapsamlı bir genel görünümünü sunmaktadır

Yaş: *Aspergillus* pozitif olan hastaların ortalama yaşı 26.3 ± 5 yıl iken, *Aspergillus* negatif olanlarda bu değer 26.3 ± 8.3 yıl olarak belirlendi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (fark=-0.09; %95 GA: -2.4, 2.2; p=0.93). Genel tanı yaş ortalaması 5.8 ± 8.8 yıl olarak hesaplandı. *Aspergillus* pozitif hastaların ortalama tanı yaşı 3.7 ± 5.9 yıl iken, *Aspergillus* negatif olanlarda bu değer biraz daha yüksek olarak 7.6 ± 10.5 yıl şeklinde belirlendi. İki grup arasında tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (fark=-3.8; %95 GA: -6.8, -0.8; p=0.01). Toplamda 68 (%57) hasta iki yaşından önce tanı almış; bunların 36'sı (%69) *Aspergillus* pozitif iken, 32'si (%48) *Aspergillus* negatif gruba aitti. En erken tanı alan hasta doğumda, en geç tanı alan hasta ise 58 yaşında tanı aldı.

Kadın hastalar toplamın %37'sini oluştururken, *Aspergillus* pozitif grupta bu oran %44, *Aspergillus* negatif grupta ise %31 olarak belirlendi. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.12).

Solunum fonksiyonu: Çalışmanın başlangıcında hastaların genel ortalama FEV1 değeri $\%64.4 \pm 24.8$ olarak belirlendi. *Aspergillus* pozitif hastaların ortalama FEV1 değeri $\%64.2 \pm 25.6$ iken, *Aspergillus* negatif olanlarda bu değer çok yakın bir şekilde $\%64.5 \pm 24.3$ olarak saptandı. Bu sonuçlar, başlangıçta iki grubun solunum fonksiyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterdi (fark= %3.7, %95 GA: -4.9, 12.5; p=0.39). Toplamda 10 (%8) hastanın FEV1 değeri %30'dan düşük olarak tespit edildi ve bu hastaların yarısı *Aspergillus* pozitif gruba aitti. Hastaların FEV1 oranlarında en düşük değer %17 ve en yüksek değer %119 olarak belirlendi.

Beden kitle indeksi: Çalışma popülasyonunun genel ortalama BKİ'i $21 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ (min-max 13.3-32.0) belirlendi. *Aspergillus* pozitif olan hastaların ortalaması 20.4 ± 3.7 iken, *Aspergillus* negatif olanlarda bu değer belirgin farklı olmayarak 21.6 ± 4.3 bulundu. Kohortlar arası fark -0.7 (%95 GA: -2.0, 0.4) ile beden kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.22). Toplam

olarak 36 (%30) hastanın BKİ oranı 18.5'ten düşük saptandı, bu düşük gelişim düzeyine sahip hasta grubun 16'sı (%30) Aspergillus pozitif ve 20'si (%30) Aspergillus negatif gruba aitti. Saptanan en düşük BKİ oranının 13.3 ve en yüksek oran 32.0 ölçüldü.

KF'e bağlı Komplikasyonlar:

Pankreatik yetmezlik, toplam hastaların %84'ünde görülürken, Aspergillus negatif grupta %80 ve Aspergillus pozitif grupta %90 oranında biraz daha yüksek görüldü. Kohortlar arasında 0.06 fark (%95 GA: -0.01, 0.23) ile pankreas yetmezlik sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.08$).

Kistik fibrozisle ilişkili diyabet (KFİD), toplam hastaların %12'sinde görülmekte olup, Aspergillus pozitif ve negatif gruplar arasında eşit dağılıma sahipti ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.97$).

Mikrobiyal Kolonizasyon:

- Toplam hastaların %72'sinde Stafilokok aureus enfeksiyonu tespit edildi ve bu, Aspergillus pozitif grupta (%77) Aspergillus negatif gruptan (%69) biraz daha yüksek idi; ancak kohortlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (fark 0.07; %95GA -0.08, 0.2; $p=0.35$).

- Pseudomonas kolonizasyonu hastaların %47'sinde gözlemlendi ve bu durum Aspergillus pozitif grupta (%52) Aspergillus negatif gruptan (%43) biraz daha yüksek idi. Ancak, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (fark 0.1; %95 GA -0.07, 0.2; $p=0.25$).

- Mikobakteri ve Burkholderia daha düşük prevalansa sahiplerdi, Aspergillus pozitif grupta sırasıyla %5 ve %2, Aspergillus negatif grupta ise %4 ve %6 idi. Kohortlar arasında bu enfeksiyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p=0.85$ ve $p=0.21$).

İnhale Antibiyotik kullanımı: Hastaların %35'inde Aspergillus enfeksiyonu gelişmeden önce inhalasyon yolundan antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu; Aspergillus pozitif grubun hastalarının %40'ı ve Aspergillus negatif grubun %31'i inhale antibiyotik kullanıyorlarmış, ki istatistik açıdan iki grubun arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.56$).

İnhale Kortikosteroid kullanımı: Hastaların %11'inde inhalasyon yoluyla kortikosteroid ilaç kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Aspergillus pozitif grubundaki hastaların %13'ü ve Aspergillus negatif grubundaki hastaların %10'u inhalasyon yoluyla kortikosteroid kullanıyordu. İstatistiksel olarak, iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.77$).

Uzun süreli Azithromycin Kullanımı: Hastaların %8'inde Aspergillus öncesi uzun süreli azithromycin kullanım öyküsü bulundu. Aspergillus pozitif grubundaki hastaların %9'u ve Aspergillus negatif grubundaki hastaların %7'si azithromycin kullanımı mevcuttu. İstatistiksel açıdan, iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.81$).

Modülatör tedavi: Hastaların %21'inde modülatör ilaç kullanım öyküsü bulundu. Aspergillus pozitif grubundaki hastaların %25'i ve ortalama 0.28 ± 0.4 , Aspergillus negatif grubundaki hastaların ise %18'i ve ortalama 0.15 ± 0.3 modülatör ilaç kullanıyordu. Karşılaştırıldığında, Aspergillus pozitif hastalarda modülatör tedavi sıklığı, belirgin bir şekilde Aspergillus negatif hastalardan daha yüksek gibi görüldü; ancak istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (fark= 0.1; %95 GA: - 0.01, 0.2; $p=0.08$).

Genetik Mutasyonlar: Genetik mutasyonların dağılımı değişkendi. dF508 heterozigot popülasyonu %23 ve dF508 homozigotlar %12 sıklığa sahipti. dF508 homozigot mutasyonun sıklığı Aspergillus pozitif grupta %17 iken Aspergillus negatif grupta %9 olarak bulundu. dF508 heterozigot mutasyonun sıklığı ise Aspergillus pozitif grupta %19 ve Aspergillus negatif grupta %25 olarak belirlendi. Diğer mutasyonlar ve bilinmeyen mutasyonlu vakalar, toplamda sırasıyla mutasyonların %50'sini ve %14'ünü oluşturdu. Genetik mutasyonların sıklığı, Aspergillus pozitif ve negatif hasta grupları arasında farklılık göstermesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.76$).

Çalışma zaman sürecinde enfeksiyon gelişiminin dağılımı: Aspergillus pozitif kohortun olgularının %60'ında Aspergillus enfeksiyonu çalışmanın ikinci yılında gelişmiştir. Benzer şekilde, olguların %21'inde üçüncü yıl, %16'sında dördüncü yıl ve son olarak olguların %3'ünde çalışmanın beşinci yılında enfeksiyon gelişmiştir. Hastaların çoğunluğunda (>%80), enfeksiyon üçüncü yıla kadar ortaya çıkmıştır.

Özetle, Tablo 4.1.1 kistik fibrozisli hastalar arasındaki demografik, komorbidite ve mikrobiyal özelliklerin ayrıntılı bir analizini sunarak, incelenen popülasyon içinde potansiyel ilişkileri ve olguları sunmaktadır.

Tablo 4.1.1 Kohortların Demografik Bilgileri ve Hasta Özellikleri

	Toplam n=118	Aspergillus pozitif (n=52; %44)	Aspergillus negatif (n=66; %56)	P değeri
Yaş (Ortalama±SS)	26.3±6.8	26.3±5	26.39±8.3	0.93
18-25		25 (%48)	38 (%57)	
26-35		25 (%48)	19 (%28)	
>35		2 (%3)	9 (%14)	
Tanı yaşı (Ortalama±SS)	5.8±8.8	3.7±5.9	7.6±10.5	0.01
Cins(K)	44 (%37)	23 (%44)	21 (%31)	0.12
%FEV1 (Ortalama±SS)	64.4±24.8	64.2±25.6	64.5±24.3	0.39
%FEV1<%30	10 (%8)	5 (%10)	5 (%8)	
%FEV1<%40	24 (%21)	10 (%19)	14 (%21)	
BKİ (Ortalama±SS)	21.0±4.1	20.4±3.7	21.6±4.3	0.22
Pankreatik yetersizlik	100 (%84)	47 (%90)	53 (%80)	0.08
KFİD	15 (%12)	7 (%13)	8 (%12)	0.97
S.a üreme	86 (%72)	40 (%77)	46 (%69)	0.35
P.a üreme	56 (%47)	27 (%52)	29 (%43)	0.25
Mikobakteri üreme	6 (%5)	3 (%5)	3 (%4)	0.85
Burkholderia	5 (%4)	1 (%2)	4 (%6)	0.21
İnhale AB	42 (%35)	21 (%40)	21 (%31)	0.56
İnhale KS	14 (%11)	7 (%13)	7 (%10)	0.77
Azithromycin	10 (%8)	5 (%9)	5 (%7)	0.81
Modülatör Rx	25 (%21)	13 (%25)	12 (%18)	0.08
Mutasyon				0.76
<i>dF508</i> <i>homozigot</i>	15 (%12)	9 (%17)	6 (%9)	
<i>dF508</i> <i>heterozigot</i>	27 (%23)	10 (%19)	17 (%25)	
<i>Diğer</i>	59 (%50)	29 (%55)	30 (%45)	

<i>Bilinmiyor</i>	17 (%14)	6 (%12)	11 (%16)
Enfeksiyon gelişiminin zaman dağılımı	İkinci yıl	31(%60)	
	Üçüncü yıl	11(%21)	
	Dördüncü yıl	9(%16)	
	Beşinci yıl	1(%2)	

4.2. ASPERGİLLUS ENFEKSİYONU İLE HASTALARIN ÖZELLİKLERİNİN İLİŞKİSİNİN ANALİZİ

Aspergillus pozitif ve negatif olarak iki gruptan oluşan hasta popülasyonu demografik özellikleri karşılaştırıldıktan sonra, klinik ve prognostik faktörler açısından aşağıda belirlenen şekilde incelenip değerlendirildiler. Karşılaştırılma ölçekler ve sonuçları 4.2.1-4.2.3 tablolarında verilmiştir.

Aspergillus pozitif ile Aspergillus negatif grupların örneklem sayısı yeterli olduğu için bağımsız gruplar t test ile karşılaştırıldılar. Karşılaştırma sonuç ve yorumu altta yer almaktadır.

BKİ: Enfeksiyondan bir yıl önce (pre), Aspergillus pozitif (+) hastalarda BKİ 20.6 ± 3.2 iken, Aspergillus negatif (-) hastalarda 21.4 ± 3.8 olarak ölçüldü. İki grup arasında -0.7 fark (%95 GA $-2.0, 0.4$) ile BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.22$). Enfeksiyondan bir yıl sonra (post), Aspergillus (+) hastalarda BKİ 20.4 ± 3.7 iken, Aspergillus (-) hastalarda 21.6 ± 4.3 olarak ölçüldü. İki grup arasında -1.1 fark (%95 GA $-2.6, 0.2$) ile BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.11$).

Ağırlık/yaş z skoru: Enfeksiyondan bir yıl önce (pre), Aspergillus (+) grubun skoru -0.9 ± 1.1 ve Asp (-) grubun skoru -0.6 ± 1.2 idi. İki grup arasında -0.2 fark (%95 GA $-0.6, 0.1$) ile ağırlık/yaş z skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.25$). Enfeksiyondan bir yıl sonra (post), Aspergillus (+) hastalarda ağırlık/yaş z skoru -0.9 ± 1.1 iken, Aspergillus (-) hastalarda -0.6 ± 1.3 olarak belirlendi. Tekrar, iki grup arasında -0.3 fark (%95 GA $-0.8, 0.07$) ile ağırlık/yaş z skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p= 0.09$).

Pulmoner Alevlenme sayısı: Enfeksiyondan bir yıl öncesi (pre), Aspergillus (+) grubunda ortalama alevlenme sayısı 0.4 ± 0.8 , Aspergillus (-) hastalarda ise 0.4 ± 0.6 olarak hesaplandı. İki grup arasında -0.01 fark (%95 GA $-0.2, 0.2$) ile alevlenme sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.89$). Enfeksiyondan bir yıl sonra (post), Aspergillus (+) hastalarda ortalama alevlenme sayısı 0.9 ± 1.2 , Aspergillus (-) hastalarda ise 0.3 ± 0.7 olarak kaydedildi. İki grup arasında 0.5 fark (%95 GA $0.2, 0.9$) ile alevlenme sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi ($p=0.003$). Aspergillus (+) hastalarda zaman içinde alevlenme sayısında belirgin bir artış trendi gözlemlendi. Ayrıca, enfeksiyon öncesi ve sonrasında Aspergillus (+) grubunda yıllık alevlenme sayısında 0.5 ± 0.9 değişim gözlenirken, Aspergillus (-) grubunda çalışmanın başlangıcından sonuna kadar -

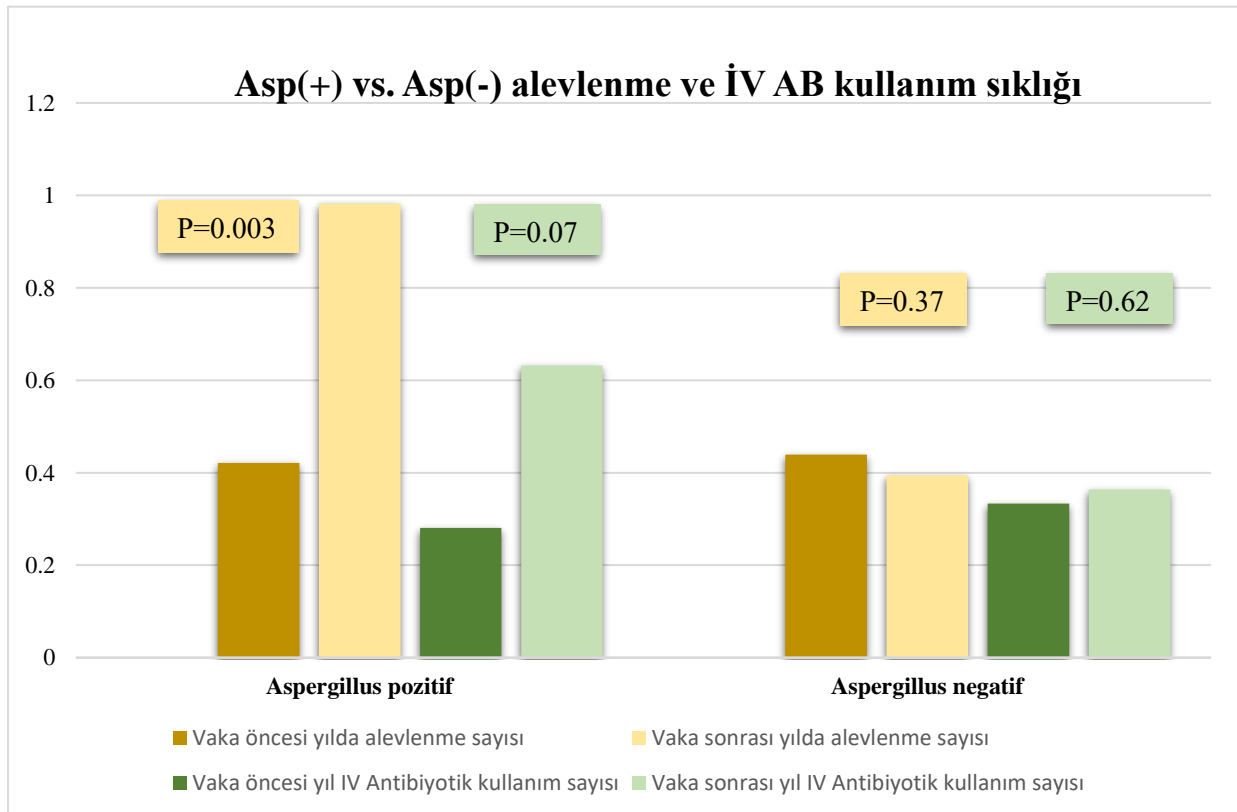
0.05±0.4 değişim izlendi. Bu durumda, Aspergillus pozitif (+) grupta alevlenme artışının 0.6 fark (%95 GA 0.3-0.8) ile Aspergillus (-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hızlandığı gösterildi (p<0.001).

İV Antibiyotik kullanım sıklığı: Enfeksiyon öncesi (pre) Aspergillus (+) hastalarda ortalama iv antibiyotik kullanım sayısı yılda 0.2±0.7, Aspergillus (-) hastalarda ise 0.3±0.6 olarak belirlendi. İki grup arasında -0.05 fark (%95 GA -0.2, 0.1) ile iv antibiyotik kullanım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P=0.66). Enfeksiyondan bir yıl sonra (post), Aspergillus (+) hastalarda yıllık ortalama İV antibiyotik kullanım sayısı 0.6±0.9 iken, Aspergillus (-) hastalarda ise 0.3±0.6 olarak gözlemlendi. İki grup arasında 0.2 fark (%95 GA -0.02, 0.5) ile İV antibiyotik kullanımının sayısı açısından Aspergillus pozitif grup lehine bir artış gözlemlendi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0.07). Ayrıca, enfeksiyon öncesi ve sonrasında Aspergillus (+) grubunda yıllık İV antibiyotik kullanım sayısında 0.3±0.6 değişim gözlenirken, Aspergillus negatif (-) grubunda çalışmanın başlangıcından sonuna kadar 0.03±0.4 değişim izlendi. Bu durum, Aspergillus pozitif (+) grupta İV antibiyotik kullanımda artışın 0.3 fark (%95 GA 0.1-0.5) ile Aspergillus (-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını gösterdi (p=0.003).

Uzun dönem inhale AB kullanım sıklığı: Enfeksiyon öncesi (pre) Aspergillus (+) hastalarda uzun dönem inhale antibiyotik kullanım sıklığı ortalama 0.3±0.4, Aspergillus (-) hastalarda ise 0.3±0.4 olarak belirlendi. İki grup arasında 0.01 fark (%95 GA -0.1,0,1) ile inhale antibiyotik kullanım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P=0.88). Enfeksiyondan bir yıl sonra (post), Aspergillus (+) hastalarda inhale antibiyotik kullanımı 0.5±0.5 iken, Aspergillus (-) hastalarda ise 0.3±0.4 olarak gözlemlendi. İki grup arasında 0.1 fark (%95 GA 0.005,0.3) ile inhale antibiyotik kullanımı açısından Aspergillus (+) grubunda artış lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (P=0.04).

Tablo 4.2.1 Kohortlar arası ölçütlerin karşılaştırma sonuçları

Asp(+) vs. Asp(-)	ASPERG(+)	ASPERG(-)	FARK (%95GA)	P değeri
pre BKİ	20.6±3.2	21.4±3.8	-0.7 (-2.0, 0.4)	0.22
post BKİ	20.4±3.7	21.6±4.3	-1.1 (-2.6, 0.2)	0.11
pre Ağırlık yaş z skoru	-0.9±1.1	-0.6±1.2	-0.2 (-0.6, 0.1)	0.25
post Ağırlık yaş z skoru	-0.9±1.1	-0.6±1.3	-0.3 (-0.8, 0.07)	0.09
Pre-Post İV AB değişim	0.3±0.6	0.03±0.4	0.3 (0.1, 0.5)	0.003
pre inh antibiyotik	0.3±0.4	0.3±0.4	0.01 (-0.1,0.1)	0.88
post inh antibiyotik	0.5±0.5	0.3±0.4	0.1 (.005,0.3)	0.04



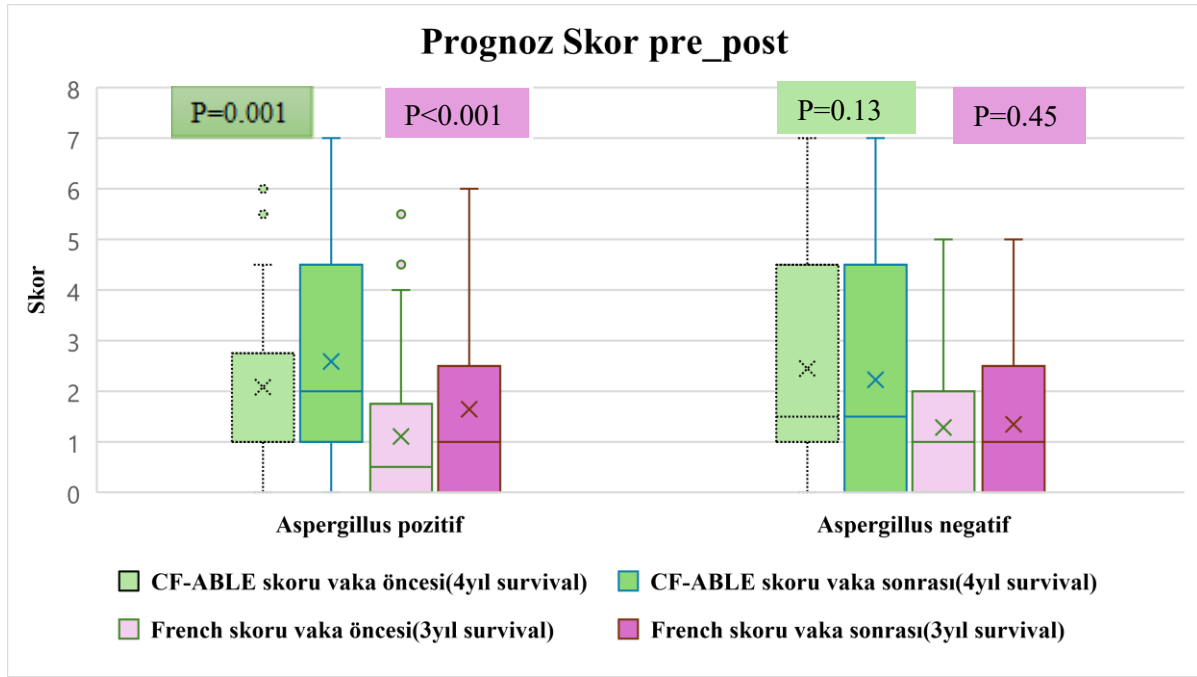
Şekil 4.2.1 Asp(+) vs. Asp(-) alevlenme ve İV AB kullanım sıklığı

CF-ABLE skoru: Enfeksiyondan önce (pre), Aspergillus pozitif grubun skoru ortalama 2.0 ± 1.7 ve Aspergillus negatif grubun skoru ortalama 2.4 ± 2.2 idi. Bağımsız t test ile karşılaştırıldığında -0.3 (%95 GA: $-1.0, 0.3$) fark ile iki grubun CF-ABLE skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.31$). Aspergillus pozitif grubun enfeksiyondan önce ve sonrası CF-ABLE skorlarını karşılaştırıldığında 4 yıllık sağkalım skorunda 0.5 fark (%95 GA $0.2, 0.8$) ile istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0.001$). Aspergillus negatif grupta çalışmanın başlangıç ve sonuna baktığımızda 0.2 fark (%95 GA: $-0.06, 0.5$) ile CF-ABLE skorunda istatistiksel olarak belirgin fark gözlenmedi ($p=0.13$). Kohortların pre - post (başlangıç – son) skor değişim oranlarını karşılaştırıldığımızda Asp(+) kohortta 0.5 ± 0.6 ve Asp(-) kohortta -0.2 ± 1.1 değişim ile aralarında 0.7 fark (%95 GA: $0.3, 1.1$) ile Aspergillus (+) grubun prognoz skorun artışında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p<0.001$).

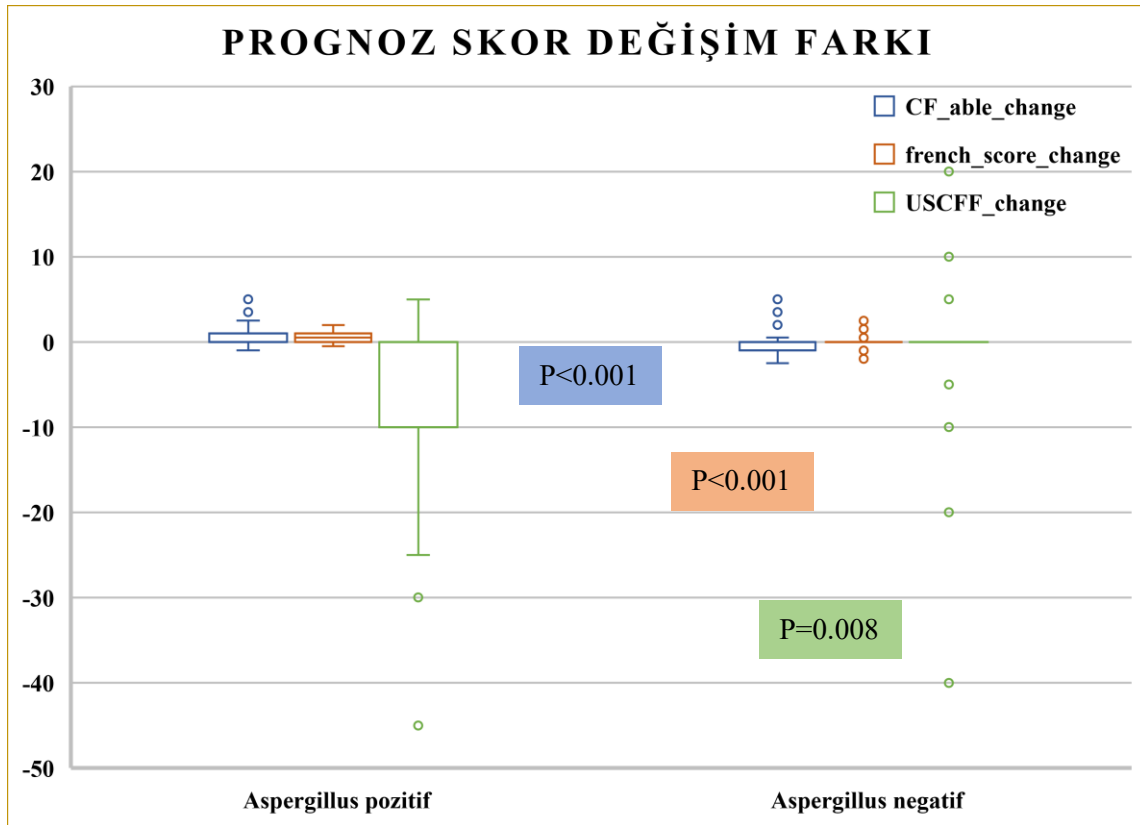
French skoru: Enfeksiyondan önce (pre), Aspergillus pozitif grubun skoru 1.1 ± 1.4 ve negatif grubun skoru 1.2 ± 1.4 şekilde, -0.1 fark (%95 GA $-0.6, 0.3$) ile iki grup arasında French skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.50$). Aspergillus pozitif grubun enfeksiyondan önce ve sonrası French skorlarını karşılaştırıldığında 3 yıllık sağkalım skorunda 0.5 artış (%95 GA $0.3, 0.70$) ile istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$). Aspergillus negatif grupta çalışmanın başlangıç ve sonunda baktığımızda French skorunda -0.06 fark (%95 GA $-0.02, 0.1$) ile istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p=0.45$). Kohortların pre - post (başlangıç – son) skor değişim oranlarını karşılaştırıldığımızda Asp(+) kohortta 0.5 ± 0.6 ve Asp(-) kohortta -0.06 ± 0.7 değişim ile aralarında 0.4 fark (%95 GA: $0.2, 0.7$) ile Aspergillus (+) grubun prognoz skorun artışında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p<0.001$).

US-CFF skoru: Enfeksiyondan bir yıl önce (pre), Aspergillus pozitif hastalarda US-CFF skoru 87.3 ± 14.2 ve Aspergillus negatif hastalarda 84.5 ± 17.0 olarak belirlendi. İki grup arasındaki US-CFF skorları açısından 2.8 fark (%95 GA $-2.8, 8.4$) ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.32$). Aspergillus pozitif grubun enfeksiyondan önce ve sonrası US-CFF skorlarını karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım yüzdesinde -4.3 fark (%95 GA $-7.5, -2.6$) ile istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$). Aspergillus negatif grupta çalışmanın başlangıç ve sonunda baktığımızda 1.0 fark (%95 GA $-0.7, 2.8$) ile skorda belirgin değişiklik gözlenmedi ($p=0.24$). Kohortların pre - post (başlangıç – son) skor değişim oranlarını karşılaştırıldığımızda Asp(+) kohortta -5.0 ± 9.1 ve Asp(-) kohortta -1.0 ± 7.3 değişim ile aralarında -0.4 fark (%95 GA: $0.2, 0.7$) ile Aspergillus (+) grubun prognoz skorun azalışında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p=0.008$).

Tablo 4.2.2 ve şekil 4.2.2 ile 4.2.3 de prognoz skorların farklı zaman dilimlerinde detaylı karşılaştırmaları gösterilmiştir.

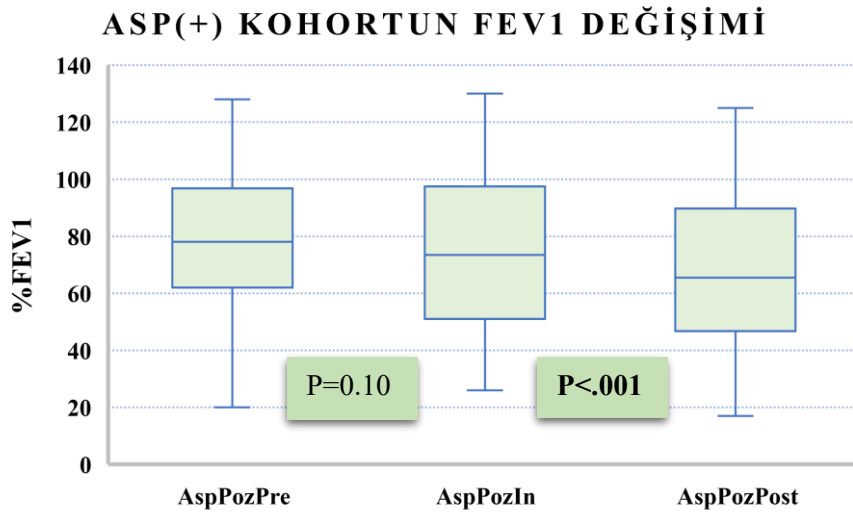


Şekil 4.2.2 Aspergillus pozitif ve negatif kohortlar arası CF-ABLE ve French prognoz skorlarının değişiminin karşılaştırılması

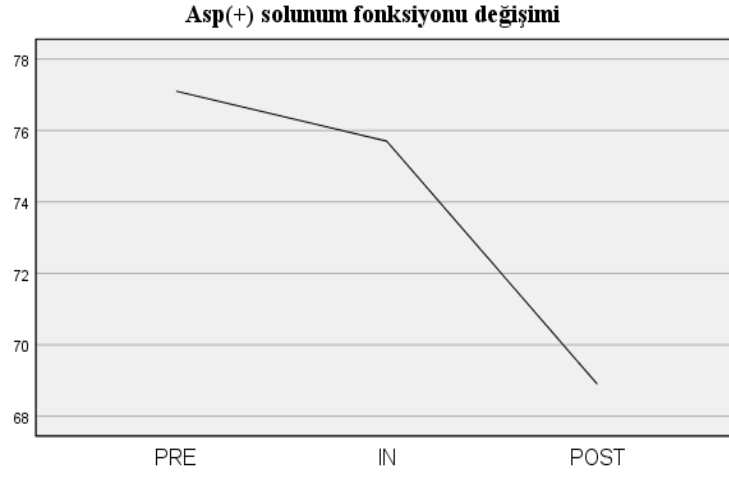


Şekil 4.2.3 Aspergillus pozitif ve negatif kohortun zaman içinde prognostik skorlarının değişiminin karşılaştırılması

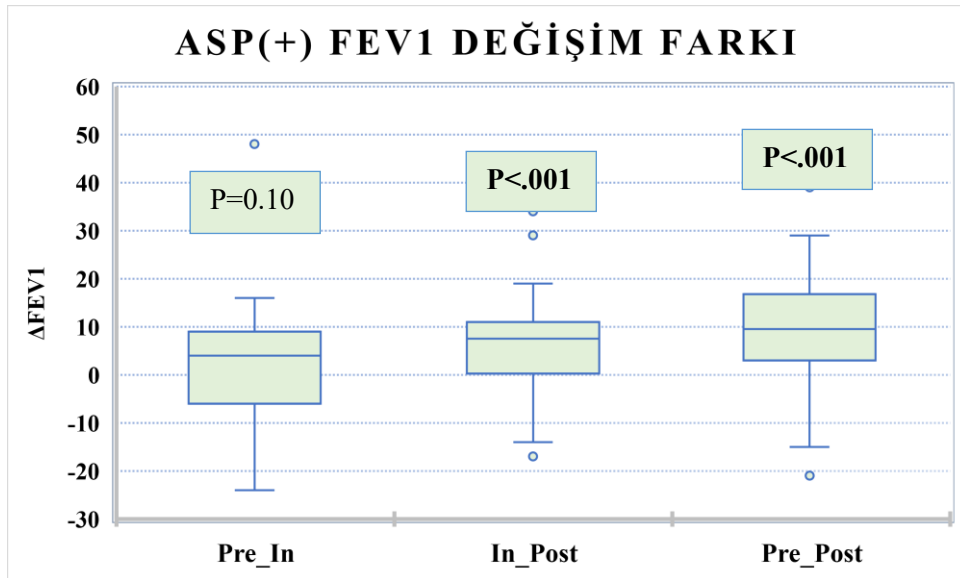
Solunum fonksiyonu (FEV1): Aspergillus pozitif hastalarda enfeksiyondan bir yıl önce (pre) FEV1 ortalama oranı 76.3 ± 24.6 iken, enfeksiyon sırasında (in) ortalama 73.2 ± 27.6 ve enfeksiyondan bir yıl sonra (post) ortalama 66.6 ± 25.7 ölçüldü. Birleşmiş t-test ile karşılaştırıldığında, enfeksiyon öncesi ve sırasında FEV1 değerlerindeki fark 2.7 (%95 GA: $-0.7- 6.9$) olarak belirlendi ve istatistiksel olarak iki zaman dilimi arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.10$). Ancak, enfeksiyon sırası (in) ve enfeksiyondan bir yıl sonra (post) zaman dilimi arasında FEV1 değerlerindeki fark 6.7 (%95 GA: $3.1- 9.9$) olarak ölçüldü; ki istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p<0.001$). Enfeksiyondan bir yıl önce (pre) ve bir yıl sonrası (post) FEV1 değerleri karşılaştırıldığında, fark 9.5 (%95 GA $5.7- 13.7$) hesaplanarak istatistiksel açıdan anlamlı olarak gözlemlendi ($p<0.001$). Aspergillus pozitif KF hastaların solunum fonksiyonunda enfeksiyondan bir yıl önce ve enfeksiyona yakın döneme kadar belirgin bir değişiklik gözlenmedi. Ancak, enfeksiyon sırasından bir yıl sonrasına kadar fonksiyon değişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş trendi gözlemlendi. Enfeksiyondan bir yıl öncesiyle bir yıl sonrası karşılaştırıldığında da aynı trend benzer şekilde gözlemlendi (Şekil 4.2.4-4.2.6).



Şekil 4.2.4 Aspergillus pozitif kohortun zamanla FEV1 değişimi



şekil 4.2.5 Aspergillus pozitif kohortun zamanla FEV1 değişimi



řekil 4.2.6 Asp(+) kohortun FEV1 dūřmesinin hızlanmasının oranı

Çalışmamızın kontrol kohortunu oluşturan Asp(-) hasta popülasyonunda referans vakaların bulunmaması sebebiyle 2017 ile 2023 yılları arasında altı yıllık bir çalışma süresi boyunca solunum fonksiyonlarının değişimi iki yıllık dönemler halinde hesaplandı. Birinci yıldan üçüncü yıla kadar olan (1-3) FEV1 düşüşün ortalaması %5.0±15.3, ikinci yıldan dördüncü yıla kadar olan (2-4) FEV1 düşüşün ortalaması %8.1±12.8, üçüncü yıldan beşinci yıla kadar olan (3-5) FEV1 düşüşün ortalaması %7.1±13.9 ve dördüncü yıldan altıncı yıla kadar olan (4-6) FEV1 düşüşün ortalaması %2.0±14.5 olarak ölçüldü (Tablo 4.2.3).

Çalışmanın vaka kohortunu oluşturan Asp(+) hasta popülasyonunun iki yıllık süreçte (enfeksiyondan bir yıl önceden bir yıl sonrasına kadar) FEV1 düşüşün ortalaması %9.4±14.8 olarak hesaplandı. Zaman içinde dört ayrı aşamada kohortlar arasındaki FEV1 değişimler bağımsız gruplar t-test ile karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

Birinci zaman diliminde (yıl 1-3) Asp(+) ve Asp(-) gruplar arasındaki FEV1 düşme farkı %4.3 (%95 GA: -1.5- 10.1) olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0.14). Kohortlar arasındaki FEV1 değişim farkı ikinci ve üçüncü zaman dilimlerinde sırasıyla (yıl 2-4) %1.2 (%95 GA: -4.9- 7.5) ve (yıl 3-5) %2.2 (%95 GA: -4.5- 9.0) şeklinde hesaplanarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p= 0.69 ve p=0.50). Son olarak, dördüncü zaman diliminde (yıl 4-6) kohortlar arasındaki FEV1 değişim farkı %7.4 (%95 GA: 0.06- 14.7) olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.04) (Tablo 4.2.3). Aspergillus (+) grubunda çoğunlukta (>%81) enfeksiyonun, çalışmanın üçüncü yılına kadar geliştiği göz önüne alındığında (Tablo 4.1.1), enfeksiyonun gelişiminden ortalama iki yıl sonra solunum fonksiyonunda kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi.

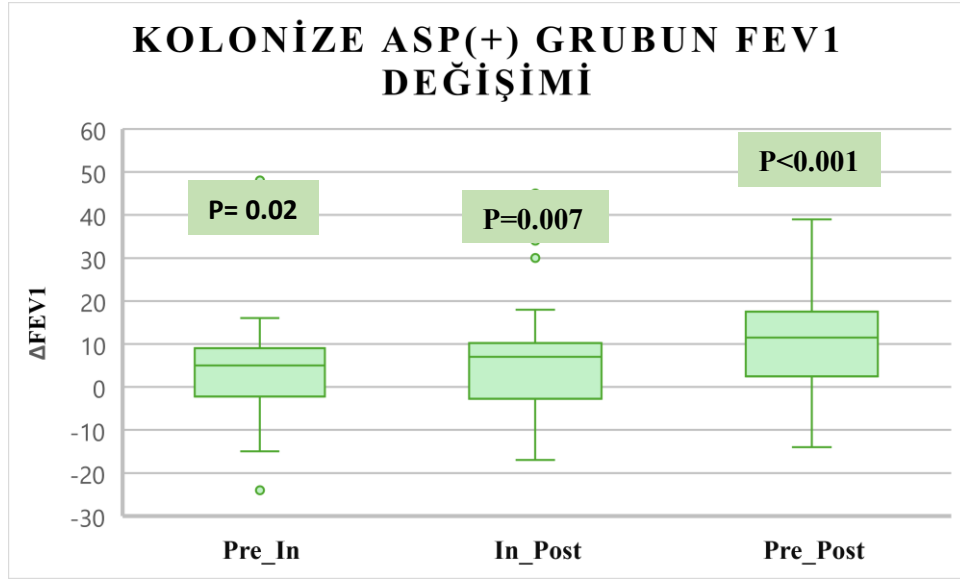
Tablo 4.2.2 Kohortlar arası Solunum fonksiyonu karşılaştırma sonuçları

ΔFEV1	Af-, yıl 1-3*	Af-, yıl 2-4*	Af-, yıl 3-5*	Af-, yıl 4-6*
n	56	34	29	24
Pre	72.1±26.0	68.8±26.7	71.4±17.1	69.0±21.8
Post	67.1±22.3	60.7±24.7	64.3±23.8	67.0±21.9
Pre-post	5.0±15.3	8.1±12.8	7.1±13.9	2.0±14.5
Fark (%95GA)	4.3 (-1.5, 10.1)	1.2 (-4.9, 7.5)	2.2 (-4.5, 9.0)	7.4 (0.06, 14.7)
P değeri	0.14	0.69	0.50	0.04

*: Af- kohortu için iki yıl içindeki FEV1 düşmesi (sırasıyla: 1. Yılda FEV1 – 3. Yılda FEV1, 2. Yılda FEV1 – 4. Yılda FEV1, 3. Yılda FEV1 – 5. Yılda FEV1, 4. Yılda FEV1 – 6. Yılda FEV1)

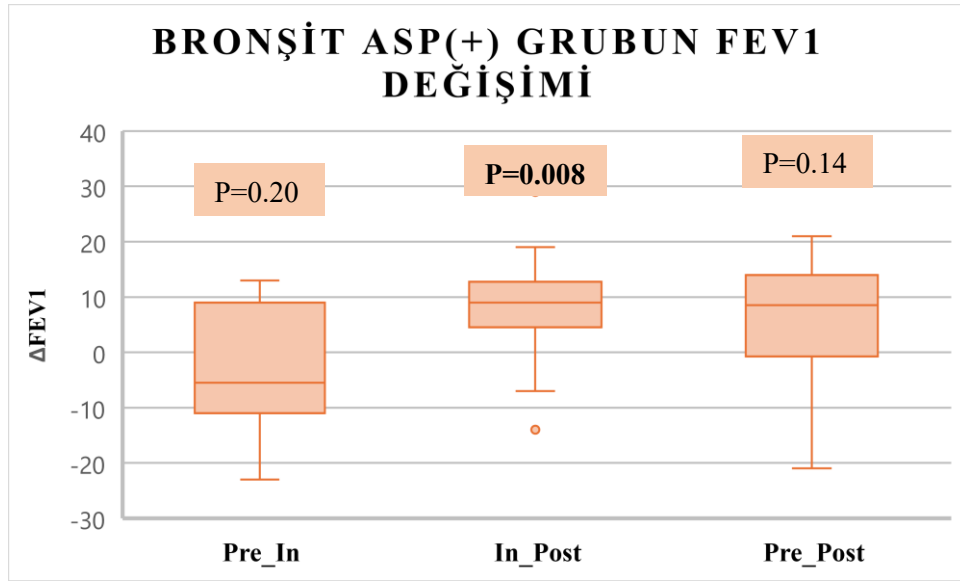
Aspergillus pozitif hasta popülasyonun iki fenotip alt grubu olan asemptomatik (kolonize) ve semptomatik (bronşit) gruplarına yapılan karşılaştırmalarda aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

Asemptomatik hastaların enfeksiyon öncesi, sırasında ve sonrası FEV1 değerleri sırasıyla %80.4±23.6, %75.2±28.6 ve %69.3±26.1 olarak ölçülmüş. Enfeksiyon öncesi ve sırasında değerler arasındaki fark %5.2 (%95 GA: 0.6- 9.8) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.02$). Aynı şekilde, enfeksiyon sırasında ve sonrası FEV1 değerleri arasında %5.8 fark (%95 GA: 1.7- 9.9) saptandı ve tekrar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.007$). Son olarak, asemptomatik Aspergillus (+) hasta grubunda enfeksiyondan bir yıl önce ve bir yıl sonrası FEV1 değerleri arasındaki fark %11.1 (%95 GA: 6.2- 15.9) olarak ölçüldü, ki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Şekil 4.2.6).



Şekil 4.2.7 Asemptomatik (kolonize) Asp+ grubun zaman içinde FEV1 değişiminin karşılaştırılması

Semptomatik hastaların enfeksiyon öncesi, sırasında ve sonrası FEV1 değerleri sırasıyla %65.2±24.5, %67.9±25.0 ve %59.3±23.8 ölçüldü. Enfeksiyon öncesi ve sırasında değerlerin farkı -%4.0 (%95 GA: -10.4- 2.4) olarak istatistiksel anlam kazanmadı ($p= 0.20$). Enfeksiyon sırasında ve sonrası FEV1 değerleri arasında %9.2 fark (%95 GA: 2.8- 15.7) saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p= 0.008$). Son olarak, semptomatik Asp (+) hasta grubunda enfeksiyondan bir yıl önce ve bir yıl sonrası FEV1 değerleri arasında fark %5.2 (%95 GA: -2.1- 12.6) ölçüldü, ki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p= 0.14$) (Şekil 4.2.7).



Şekil 4.2.8 Semptomatik (bronşit) Asp+ grubun zaman içinde FEV1 değişiminin karşılaştırılması

Aspergillus pozitif kohortun iki klinik fenotip alt grubu olan asemptomatik (kolonize) ve semptomatik (bronşit) gruplarıyla kontrol kohort arasında yapılan benzer karşılaştırmalarda aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

Asemptomatik (kolonize) Asp(+) ve Asp(-) grupları arasındaki birinci zaman diliminde (I) FEV1 düşme farkı %5.6 (%95 GA:-0.7- 12.0) olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.08$). İkinci ve üçüncü zaman dilimlerinde sırasıyla FEV1 düşme farkı (II) %2.2 (%95 GA:-4.3- 8.9) ve (III) %3.5 (%95 GA:-3.5- 10.7) olarak hesaplandı ve tekrar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.49$ ve $p=0.32$ sırasıyla). Son olarak, dördüncü zaman diliminde (IV) FEV1 düşme farkı %8.7 (%95 GA: 0.9- 16.4) olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.02$). Kolonize hasta grubunda, toplam Asp(+) popülasyonuna benzer şekilde enfeksiyon gelişiminden ortalama iki yıl sonra solunum fonksiyonunda kontrol grup ile istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlemlendi (Tablo 4.2.5).

Semptomatik (bronşit) Asp(+) ve Asp(-) grupları arasındaki FEV1 düşme farkları birinci zaman diliminden dördüncü zaman dilimine kadar sırasıyla şöyle ölçüldü: (I) %0.9 (%95 GA:-8.0- 9.8), (II)-%2.4 (%95 GA:-10.7- 5.8), (III)-%1.2 (%95 GA:-10.1- 7.7) ve son olarak (IV) %3.9 (%95 GA: -5.6- 13.4). Hiçbir zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla I- $p= 0.84$, II- $p=0.55$, III- $p=0.78$ ve IV- $p=0.41$). Bronşit alt grubunda, toplam Asp(+) grubunun aksine, zaman içinde Asp(-) grubuyla solunum fonksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi (Tablo 4.2.5).

Tablo 4.2.3 Vaka kohortun alt gruplarının solunum fonksiyonunu kontrol kohortla karşılaştırma sonuçları

FEV1 düşme Ortalama± SS	n	Asemptomatik Asp(+) ile Fark (%95GA)	Semptomatik Asp (+) ile Fark (%95GA)
(I)Asp(-) 1-3* 5.0± 15.3	56	5.6(-0.7, 12.0)	0.9(-8.0, 9.8)
		P= 0.08	P= 0.84
(II)Asp(-) 2-4* 8.1± 12.8	34	2.2 (-4.3, 8.9)	-2.4 (-10.7, 5.8)
		P= 0.49	P= 0.55
(III)Asp(-) 3-5* 7.1± 13.9	29	3.5(-3.5, 10.7)	-1.2(-10.1, 7.7)
		P= 0.32	P= 0.78
(IV)Asp(-) 4-6* 2.0± 14.5	24	8.7(0.9, 16.4)	3.9(-5.6, 13.4)
		P= 0.02	P= 0.41

*: iki yıl içindeki FEV1 düşmesi (sırasıyla: 1. Yıldaki FEV1 – 3. Yıldaki FEV1, 2. Yıldaki FEV1 – 4. Yıldaki FEV1, 3. Yıldaki FEV1 – 5. Yıldaki FEV1, 4. Yıldaki FEV1 – 6. Yıldaki FEV1)

Asp(+) kohortun asemptomatik (kolonize) alt grubu ile Asp(-) kohortu diğer ölçütler arasında karşılaştırıldığında yıllık pulmoner alevlenme sıklığı açısından şu şekilde anlamlı sonuç gözlemlendi: Enfeksiyondan bir yıl öncesi (pre), asemptomatik Asp(+) hasta grubunda ortalama yıllık alevlenme sayısı 0.4±0.8, Asp(-) hastalarda ise 0.4±0.6 olarak hesaplandı. İki grup arasında-0.02 fark (%95 GA-0.3, 0.2) ile alevlenme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.88). Enfeksiyondan bir yıl sonra (post), asemptomatik Asp(+) hastalarda ortalama alevlenme sayısı 0.8±1.0, Asp(-) hastalarda ise 0.3±0.7 olarak kaydedildi. İki grup arasında 0.4 fark (%95 GA 0.09, 0.7) ile yıllık alevlenme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0.01). Asemptomatik (kolonize) hastalarda zaman içinde alevlenme sayısında belirgin bir artış trendi gözlemlendi.

Asp(+) kohortun semptomatik (bronşit) alt grubu ile Asp(-) grubu karşılaştırıldığında anlamlı olan sonuçlar şu şekilde elde edildi:

CF-ABLE skoru: Enfeksiyondan önce (pre), semptomatik Asp(+) ve Asp(-) hastalarda CF-ABLE skorları sırasıyla 2.2±1.7 ve 2.4±2.2 olarak iki grup arasında-0.1 fark (%95 GA-1.4, 1.1) ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.80). Enfeksiyondan bir yıl sonra (post), semptomatik Asp(+) hastalarda CF-ABLE skoru 3,7±1.8 iken, Asp(-) hastalarda ise 2.2±2.3 olarak belirlendi. İki grup arasında 1.5 fark (%95 GA 0.2, 2.8) ile prognoz skor değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi (p=0.02). Semptomatik Asp(+) alt grubun enfeksiyon öncesi ve sonrası skorları karşılaştırıldığında-1.4 fark (%95 GA-2.2,-0.7) ile istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik saptandı (p=0.001).

Pulmoner Alevlenme: Enfeksiyondan bir yıl öncesi (pre), semptomatik Asp(+) grubun yıllık alevlenme sayısı 0.4±1.0 ve Asp(-) hastalarda ortalama alevlenme sayısı 0.4±0.6 ölçüldü. İki grup

arasında -0.01 fark (%95 GA-0.4, 0.4) ile alevlenme sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.96$). Enfeksiyondan bir yıl sonra (post), semptomatik Asp(+) hastalarda ortalama alevlenme sayısı 1.5 ± 1.8 , Asp(-) hastalarda ise 0.3 ± 0.7 olarak kaydedildi. İki grup arasında 1.1 fark (%95 GA 0.01, 2.1) ile alevlenme sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.04$). Semptomatik (bronşit) hastalarda zaman içinde alevlenme sayısında belirgin bir artış trendi gözlemlendi.

5.TARTIŞMA

Kistik fibrozis tanıli hastalarda *Aspergillus* türü mantar enfeksiyonunun sıklığı, klinik özellikleri ve hastalığın prognozu üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla düzenlenmiş olan çalışmamızda, Hacettepe Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Kistik Fibrozis Merkezi'nde takip edilen erişkin kistik fibrozis hastalar dahil edilmiş, retrospektif kohort şeklinde altı yıllık süre içinde hastalığın seyri ve amaçladığımız özellikler incelenmiştir. Bu çalışma Türkiye'de erişkin KF hastalarındaki durumu ortaya koyan ilk çalışmalardandır. *Aspergillus* enfeksiyonunun, solunum fonksiyonları ile hastalık prognoz skorlarında olumsuz yönde etkisi olduğu ve pulmoner alevlenmelerin sıklığını arttırdığı gözlemlendi. Hastaların gelişim ve genel klinik özellikleri üzerinde beden kitle indeksi ve yaşa göre ağırlık z-skorunda farklılık izlenmedi. Prognostik skorlama sistemleri açısından, *Aspergillus* enfeksiyonunun 3-5 yıllık sağkalımı kötüleştirdiği tahmin edildi. Dolayısıyla, *Aspergillus* enfeksiyonunun sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu sonucuna varıldı.

Klinik fenotipler alt gruplara ayrıldığında, Afun asemptomatik (kolonize) fenotipine sahip hastaların solunum fonksiyonları ile hastalık sağkalımı olumsuz yönde etkilendiği ve pulmoner alevlenmelerin sıklığı artırdığı gözlemlendi. Semptomatik (bronşit) fenotipe sahip alt grup ise hastalığın prognozu kötüleştirdiği benzer şekilde görüldü. Bu alt grubun solunum fonksiyonu da olumsuz yönde etkilendi ancak etkileşim derecesi kontrol kohorttan istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı görülmedi. Semptomatik alt grubun bu özelliğinin, çalışmanın zaman içinde örneklem sayısından (seçim yanlılığı) kaynaklandığı düşünüldü. *Aspergillus* pozitif üst grubuna benzer şekilde, iki fenotipe sahip alt grup hastaların gelişim ve genel klinik özelliklerinde farklılık izlenmedi. Prognostik skorlama sistemleri açısından, kolonize ve bronşit gruplarında *Aspergillus* enfeksiyonunun 3-5 yıllık sağkalımı kötüleştirdiği tahmin edildi.

Kistik fibrozis hastalığın seyri büyük ölçüde akciğer etkilenme derecesine bağlıdır. Zamanla pulmoner fonksiyonun bozulması genellikle alevlenmelere bağlı ilerleyici bronşektazi ile karakterizedir. Bu durum solunum yetmezliği ve kor pulmonale birlikteliğinden kaynaklanan güçsüzlük, yetersizlik ve nihayetinde ölüm riskini artırmaktadır. Erken tanı ve etkin tedavi ile geri dönüşümsüz pulmoner değişikliklerin başlamasından önce hastalığın prognozu iyileştirilebilir. ABD'de 2021 yılında ölüm yaş ortalaması 33.9 olarak kaydedilmiştir; ancak, 2021'de doğan çocuklar için Amerika Birleşik Devletleri'nde ortanca tahmini yaşam süresi 65.6 yıl olarak belirlenmiştir [13].

Pankreatik yetersizliği olmayan hastalarda uzun vadeli sağkalım önemli ölçüde daha iyi görülmektedir. Ayrıca, hastalık seyri ve prognozunu KFTR varyant profili, modifikatör genler, hava yollarının mikrobiyolojisi, cinsiyet, çevresel sıcaklık, hava kirleticilerine maruz kalma (tütün dumanı dahil), önerilen tedavilere uyum ve sosyoekonomik durum gibi faktörler etkilemektedir. Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş FEV1, sağkalımın en iyi tahmincisidir. KFTR modülatör tedavisi ile sağlık

sonuçları sürdürülüyorsa, yaşam beklentisi potansiyel olarak daha da artabilir [147]. ABD KF vakıf kayıt sistemi (US-CFF) 2022 verilerine göre erişkin hastaların ortalama FEV1 değerleri %87 olarak belirlenmiştir [12]. Çalışmamızda belirlediğimiz değer, Türkiye ortalamasıyla uyumlu olup %67 olarak daha düşük gözlemlenmektedir. İki ülke arasındaki farkı açıklayabilecek faktörler arasında sosyoekonomik düzey, genel ve takviye beslenme durumu ile tıbbi takip ve tedavi (Modülatör tedavisini içererek) sayılabilir. ABD’de 30000 Kistik fibrozis tanılı popülasyonuna sahip olup, akciğer nakli için 2024 yılında toplam 1001 hasta (KF tanılı %10-15 oranında) bekleme listesinde yer almaktadır. 2010 yılından bu yana nakil aday sayısında %75’e kadar düşüş gözlenmiştir ve bu düşüşün büyük ölçüde modülatör ilaçların kullanımı nedeniyle olduğu düşünülmüştür [203]. Çalışmamızda hastalığın ileri evresinde (FEV1<%40) bulunan KF hastalarının oranı %21 olarak gözlemlenmiştir, Türkiye genelinde 2022 yılın verilerine göre KF hastaların %20’sinin FEV1 değerleri %40’ın altında olarak saptanmıştır [204]. Bu açıdan da iki toplumun arasında prognostik olarak belirgin farklar bulunmaktadır.

Enfeksiyon gelişimini takiben hava yollarında inflamasyon ve remodeling gözlemlenmektedir [96, 97]. Nontüberküloz mikobakteriler ve mantarlar gibi patojenlerin kronik akciğer hastalığına katkıda bulunabileceği belirlenmiştir [98]. Küfler arasında *Aspergillus* ve mayalarda *Candida* kültürlerde üremiş olan ana mantar türleri sayılmaktadır [99, 100]. *Aspergillus* cinsini (yani *A. fumigatus*, *A. terreus* ve *A. niger*) incelerken, *A. Fumigatus*’un balgamda en yaygın izole edilen tür olduğu doğrulanmıştır [100, 101]. Literatüre göre, Afun KF hastalarının kültürlerinde üreme sıklığının ABD KF Vakfının 2013 raporuna göre toplam popülasyonda %10-25 ve pediatrik popülasyonunda %10-57 arasında olduğu belirtilmiştir [102]. Bu durum genellikle çocuklardan ziyade, ergenler ve yetişkinlerde daha sık bildirilir [103]. Çalışmamızda *Aspergillus*’un kültürlerde %44 oranında ürediği gözlenmiştir, ki bu prevalans yüzde aralığının üst sınırlarında yer almaktadır. Çalışma kohortun üçüncü basamaktan bir merkezin özel bir izlem grubundan oluşmuş olduğu için, bu prevalans özelliğini açıklayabileceği öngörülmektedir.

Af ile kolonize olmuş hastaların sıklığının değişkenliği çevresel maruziyet, diğer KF patojenleri ile etkileşimler ve uygulanan terapötik müdahaleler gibi faktörlerle açıklanmaktadır. Afun kolonizasyonuna yol açan mekanizmalar arasında sık ve uzun süreli oral, intravenöz veya inhalasyon antibiyotik kullanımı [104], inhalasyon kortikosteroidlerin sıkça ve uzun süreli kullanımı [105], ileri yaş [106], düşük pulmoner fonksiyon düzeyi [6, 107], beyaz ırk ve pankreas yetersizliği [96], kişiler arası bulaşım [22] ve evcil hayvan ile temas [111, 112] gibi faktörler belirlenmiştir.

KF hastalarındaki mantar enfeksiyonlarının rolünü incelediği önemli ve temel çalışmalardan biri Kanada’dan Amin ve ark., çalışmasıdır [6]. Bu çalışmada, *Aspergillus* enfeksiyonunun solunum fonksiyonu ve hastalık alevlenmeleri üzerindeki etkisine odaklanıldı. Bu alandaki temel literatürü oluşturan önceki epidemiyolojik çalışmalarda, pulmoner alevlenmelerin solunum sistemi fonksiyonundaki düşüş ve hastalığın morbidite ve mortalite’inde majör bir role sahip olduğu kabul

edilmiştir [205]. Amin ve ark., çalışmasına dek *Aspergillus* enfeksiyonu ile solunum fonksiyonunun ilişkisi net bir şekilde açıklanmamış ve tartışma mevcuttu. Kraemer ve ark., Bern üniversitesinde 2006 yılında 122 hastadan oluşan kohortun 22 yıllık verilerini retrospektif olarak araştırdılar ve *Aspergillus* sensitizasyonu ve ABPA formlarının FEV1 düşüşüne sebep olabileceklerini gösterdiler fakat pulmoner alevlenmeler sıklığı ile bir ilişki bulamadılar [134]. Amin ve ark 2010 yılında 230 kişilik kohort ile yaptıkları retrospektif çalışmalarında ilk kez olarak persistan *Aspergillus* enfeksiyonunun solunum fonksiyonunun düşmesine ve pulmoner alevlenme (ile hastane yatışı) sıklığında artış oluşturduğunu gösterdiler [6]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde *Aspergillus* enfeksiyonu solunum fonksiyonunda düşüşe ve pulmoner alevlenmelerin sıklığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artışa sebep olduğu izlendi. Kantitatif olarak bizim çalışmamızda FEV1 değerlerin ortalaması Amin çalışmasının üç katı kadar düşüş gösterdi (%9.4 vs. %3.1).

Af'un KF hastalarında balgam kültürüne dayalı prevalansı %10 ile %57 arasında değişmektedir [206]. Türkiye'de ilk defa 2012 yılında Güngör ve ark., mikrobiyolojik bir çalışmada 50 kişilik bir KF örneklem üzerinde *Aspergillus* prevalansını %18 civarında buldular [207]. Bizim çalışmada da KF hasta popülasyonunda *Aspergillus* pozitiflik oranı literatüre benzer şekilde (%44) saptanmıştır. 2022 yılında yayımlanan en son epidemiyolojik verilere göre, KF hastaların üçte birinde *Aspergillus* üremesi bulunmaktadır [208].

Literatüre baktığımızda yaşın ilerlemesi [106], önceden antibiyotik veya steroid kullanımı [104, 105], pulmoner fonksiyonunun daha düşük olması [6, 107], kateter varlığı, *Stenotrophomonas* kolonizasyonu ve coğrafi bölge [209], *Aspergillus* kolonizasyonunu artırmaktadır. Çalışmamızda, enfeksiyon öncesi uzun dönem inhale kortikosteroid kullanımı %13 ve inhale antibiyotik kullanımı hastaların %40'ında bulunmuştur, bu da literatürle uyumlu oranlardır. *Aspergillus* pozitif grubu, çalışmamızda %9 farkla nispeten belirgin bir şekilde kontrol kohorttan daha fazla antibiyotik kullanımına sahipti, ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Aynı şekilde, *Aspergillus* kolonizasyonu için predispozan faktör olarak yaş ve pulmoner fonksiyonun değerleri arasında *Aspergillus* pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Saunders ve ark 2016 yılında İngiltere'de 8 yıllık çalışmalarında gösterdikleri gibi *Aspergillus* enfeksiyonunun genellikle ortalama 8-9 yaşında başladığını ve ortalama 16 yaş civarında en hızlı artış dönemini yaşadığını, ortalama 20 yaşından sonra ise plato evresine girdiğini belirtmişlerdir; böylece yaşın ilerlemesiyle enfeksiyon oranında artış en fazla pediatrik dönemde izlenmektedir [106]; bu nedenle erişkin yaş kohortunda yaşın ilerlemesiyle enfeksiyon sıklığında bir birebir ilişki gözlenmemiş ve *Aspergillus* pozitif ile negatif gruplar arasında belirgin bir yaş farkı bulunmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda beslenme ve gelişim açısından kohortların beden kitle indeksi ve ağırlık z-skoru değerleri benzer olarak aralarında belirgin fark gözlenmemiştir. ABD KF Vakfı 2022 raporuna göre, Amerikan KF hastaların %65'i BKİ değerleri açısından hedef değeri (kadınlar için 22, erkekler için 23)

sağlamıştır [12]. Türkiye Ulusal KF Kayıt sistemi 2022 yılı verilerine göre ülke genelinde BKİ z-skoru -0.66 belirlenmiştir [204]. Bizim ortalama BKİ değerimiz ise 20-21 aralığında ve z-skor değeri-0.79 olduğundan, kabul edilebilir düzeyde düşüktür. Bu durum, çalışma popülasyonunun daha ağır hastalığa sahip olduğunu desteklemektedir.

KF hastalarında Af'un klinik spektrumu, asemptomatik kolonizasyondan başlayarak sensitizasyonu, ABPA'ya ve nihayetinde bronşit ve pnömoniye kadar geniş bir klinik yelpaze oluşturabilir [210]. Literatür araştırıldığında, ABPA'nın solunum fonksiyonundaki düşüşün hızlandığı açıkça gösterilmiştir [134], ancak Aspergillus enfeksiyonunun diğer formlarının, özellikle kolonizasyon ve belirtisiz taşıyıcılar arasında hastalığın seyri üzerindeki etkisi konusunda belirsizlik durumu devam etmektedir [6].

Düesberg ve ark., 2020'de Alman Ulusal KF Vakfı'nda kayıtlı 15000 hasta popülasyonundan 7000 örnekleme dayanan bir kohortu retrospektif olarak incelediler. Bu çalışmada, yaş artışı Aspergillus kolonizasyonu için en güçlü risk faktörü olarak belirlendi [211]. Ancak çalışmamızda yaşın ilerlemesiyle Aspergillus prevalansında bir artış bulunmadı. Alman Ulusal KF Vakfı çalışmasında Aspergillus kolonizasyonu olan hastalarda KFİD, karaciğer hastalığı ve artrit/arthropati gibi komorbiditelerin prevalansının daha yüksek olduğu gösterildi; ancak, bunlar persistan Aspergillus kolonizasyonu için bir risk faktörü olarak değerlendirilmedi. Bu bağlamda, bronkodilatör ve steroid tedavisi, Aspergillus kolonizasyonu olan hastalarda artan kullanım oranına rağmen persistan Aspergillus kolonizasyonu üzerinde herhangi bir etki göstermedi. Ayrıca, Aspergillus kolonizasyonu olan hastalarda bakteriyel ko-kolonizasyon daha yüksek bulundu.

Başka bir yönden, daha fazla pulmoner alevlenmeye sahip hastaların Af kolonizasyonu olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir, ancak bunun yaşa bağlı olduğu düşünülerek, tutarlı bir risk faktörü sayılmamıştır. Bizim çalışmamızda kolonizasyonu olan ve olmayan hastalar arasında KFİD ve pankreas yetersizlik gibi komorbiditeler açısından Düesberg çalışmasına benzer şekilde fark bulunmadı; ayrıca, Düesberg çalışmasından farklı olarak, bakteriyel ko-kolonizasyon açısından iki grup arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Düesberg çalışmasında yaş açısından Aspergillus negatif (ortalama 16 yaş) ve pozitif (ortalama 25 yaş) gruplar arasında belirgin bir fark vardı ($p<.001$) ancak çalışmamızda iki kohort arasında yaş farkı bulunmadığı için ko-kolonizasyon oranlarının benzer olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmada, Düesberg çalışmasına benzer şekilde Aspergillus kolonizasyonu pulmoner alevlenme sıklığını artırdığı gözlemlendi; ayrıca, kohortlar arasında yaş farkı bulunmaması nedeniyle alevlenme farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0.04$).

Düesberg çalışmasının erişkin kolunda, Aspergillus pozitif hastalarda BKİ'nin daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.03$); ancak düşük ağırlık değerleri Aspergillus enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bizim çalışmamızın kohortlar arasındaki BKİ değerleri belirgin olarak

farklı değildi. Alman kolonize hasta grubunda solunum fonksiyonu, kolonize olmayan gruba göre daha düşük bulunmuş ve yazarlar yılda en az iki pozitif *Aspergillus* üremesini solunum fonksiyonu bozulması için bir risk faktörü olarak kabul etmişlerdir. KFTR mutasyon açısından Düesberg çalışmasında DF508 homozigot hastalarda *Aspergillus* kolonizasyonu daha yüksek düzeyde ve daha az bir farkla pankreas yetmezliği artmış gösterildi, fakat zaman içinde KFTR genotipi ile Af kolonizasyonu arasında devamlı korelasyon bulmadılar. Bizim çalışmamızda da KFTR mutasyonu genotipi ile *Aspergillus* enfeksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Pihet ve ark., 2009'da Fransa ve Belçika'da yayımladıkları meta-analizde o dönemde patojenik mantar türleri üzerinde yapılan önemli çalışmaları değerlendirdiler. Bu çalışmalar arasında, ABPA'ya ek olarak *Aspergillus* kolonizasyonunun solunum fonksiyonu düşüşüyle ilişkili olduğuna dair bulgular da yer almaktadır [212].

2022 yılında yayımlanan başka bir çalışmada Blomquist ve ark., İsveç ulusal KF vakfında kayıtlı 437 hasta popülasyonunda *Aspergillus* kolonizasyonun hastalık üzerinde etkisini retrospektif olarak araştırdılar [208]. Bu çalışmada, persistan Af kolonizasyonunun akciğer fonksiyonu veya İV antibiyotik tedavi sıklığı üzerinde belirgin etkisinin olmadığı belirlenmiştir, ancak *Aspergillus* pozitif hastalar negatiflere kıyaslanınca istatistiksel açıdan anlamlı olmayan daha uzun süre hastane yatışları olmuş. Ayrıca inhale antibiyotik kullanımı ve kolonizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmış olup uzun dönem antibiyoterapi, kolonizasyonun risk faktörü olarak gösterilmiştir (düzeltilmiş OR 3.1, %95 GA 1.6- 5.9, $p < 0.05$). Başka bir yönden, asemptomatik kolonize hastaların antifungal tedavi ve eradikasyondan fayda görmedikleri de gösterilmiştir. Bu çalışmanın yazarları kolonize hasta sayısının (42 hasta) az olmasını çalışmanın kısıtlamalarından biri olarak saymışlardır.

2011 yılında deVrankrijker ve ark., Hollanda KF ulusal kayıt sisteminde takip edilen 259 hasta popülasyonunda *Aspergillus* kolonizasyonun etkilerini araştırdı [213]. Beş yıllık bir zaman sürecinde hastaları üç gruba ayırarak (grup I: 0-1 yıl, grup II: 2-3 yıl ve grup III: ≥ 4 yıl takip) klinik açıdan gözlemladiler. Sonuç olarak, *Aspergillus* kolonizasyonun zamanla akciğerin klinik seyri ve fonksiyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ek olumsuz etki bulmadılar. Bu çalışmada, inhale antibiyoterapi ve ileri yaş, *Aspergillus* kolonizasyonu için bağımsız risk faktörleri bulunmuştur.

Yukarıda belirtilen çalışmalar, *Aspergillus*'un klinik fenotiplerinden biri olan kolonizasyonu araştırmayı amaçlamıştır. Farklı fenotiplere odaklanan çalışmalardan biri, 2017 yılında Alman ulusal KF kayıt sisteminden Brandt ve ark tarafından uygulanan ve 2599 hasta popülasyonunu içeren *Aspergillus* bronşiti değerlendiren çalışma dikkate alınabilir [123]. Bu çalışmada 2599 hastanın *Aspergillus* kolonizasyon oranı %32.5 olduğu belirlenmiştir. *Aspergillus* kolonizasyonunun klinik bronşit ayırımı için, hastanın yakınmaları ve klinik bulguları, balgamda tekrarlayan *Aspergillus* üremeleri, antibiyotik tedavisine yanıtızlık, toplam serum IgE düzeyinin < 200 kU/l olması, akciğer

görüntülemesinde yeni infiltrasyonun olmaması ve Antifungal tedaviye uygun yanıt gibi şartlar aranmıştır.

Brandt ve ark., çalışmasında tüm enfeksiyonu olan olgular arasında bronşit sıklığının %9 olduğu belirlenmiştir. Bu oran, bizim çalışmamızda %26'dır. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi KF Merkezi'nin üçüncü basamak bir üniversite hastanesi ve ulusal düzeyde üç büyük referans merkezden biri olması, bu anlamlı yüksek oranın açıklamasında katkıda bulunabilir. Brandt'ın çalışmasında, Asp(+) popülasyonunda bronşiti olan ve olmayan hasta grupların karşılaştırıldığında, demografik özellikler, KFTR mutasyonları, pulmoner alevlenme sayısı, FEV1 değerindeki düşüş oranı, KFİD gibi komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Bizim çalışmada da 4 yıllık sağkalım (CF-ABLE) skorunda fark hariç, söz konusu faktörler arasında benzer şekilde anlamlı farklar tespit edilmedi. Enfeksiyondan bir yıl sonra semptomatik (bronşit) Asp (+) grubun CF-ABLE skoru 1.54 puan fark (%95 GA 0.37- 2.70) ile bronşit olmayan gruptan daha kötü bir prognoza sahip bulundu ($p=0.01$). Çalışmamızda zaman içinde genel durumun kötüleşmesi veya başka nedenlerle takipten çıkan hastaların sayısı (seçim yanlılığı), bronşit alt grubundaki sonuçları etkileyebilir. Hasta sayısı Brandt'ın çalışmasından (22 hasta) çoktur, bu da çalışmamızın bir güçlü yanlarındanadır.

Irmak ve ark., 2021 yılında yayımladıkları bizim çalışmamızın da olgularından içeren iki yıllık retrospektif kohort bir çalışmada KF'li hastaların balgamında mantar üremesinin klinik sonuçları ve önemini araştırdılar [214]; 59 fungal pozitif (49 mantar kolonizasyonu ve 10 mantar hastalığı) ve 29 fungal negatif kohortlar arasında karşılaştırmalarda, fungal kolonizasyonu için uzun süre antibiyotik alımı ve enteral beslenme takviyesi bağımsız bir risk faktörü olarak belirlendi. Pulmoner alevlenme, yıllık acil başvuru sayısı ve iv antibiyotik kullanımında fungal hastalık grubunda bizim çalışmaya benzer şekilde istatistiksel açıdan anlamlı artışlar tespit edildi; ancak, çalışmamızdan farklı olarak solunum fonksiyonu açısından kohortlar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu fark klinik fenotip açısından kohortları ayıran özellikler ve patojen türünden kaynaklanmış olabilir. Irmak ve ark., çalışmasının fungal kolonizasyon grubunda mantar türlerinin dağılımı incelendiğinde, Candida ve Aspergillus'un %73 ve %45'lik bir paya sahip olduğu görüldü; fungal hastalık grubunda ise bu oranlar sırasıyla %80 ve %60 olarak belirlendi. Ancak, bizim çalışmamızda, patojenisite açısından önem arz eden Aspergillus türüne odaklanılmıştır.

Büyükşahin ve ark., 2022 yılında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Departmanı'nda, Aspergillus üremesi pozitif ortalama yaşları 14 olan 23 olgunun katılımıyla bir prospektif çalışma gerçekleştirdiler [215]. Bu çalışmada, Aspergillus enfeksiyonunun klinik fenotiplerinin solunum fonksiyonu üzerindeki etkisini araştırdılar. Kontrol kohortu, 20 Aspergillus negatif hastadan oluşuyordu. Hastaların bazal, 6 ay ve 12 ay sonrası solunum fonksiyonları ile alevlenme sıklığı değerlendirildi. Kohortların klinik sınıflandırma ve değerlendirme kriterleri,

çalışmamıza benzerdi. Bu çalışmada, kolonize ve bronşit fenotiplerine sahip hasta grupları ile *Aspergillus* negatif grup arasında solunum fonksiyonunda düşme ve pulmoner alevlenmelerin sıklığında bir artış gözlenmedi. ABPA fenotip alt grubunda ise solunum fonksiyon değerlerinde düşme izlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yazarlar, çalışmanın tek merkezli olması ve hasta sayısının az olması gibi kısıtlılıkları olduğunu belirtmişler. Çalışmanın süresinin daha uzun olması durumunda, enfeksiyondan daha uzun bir süre sonra daha belirgin sonuçlara ulaşma olasılığının artabileceğini düşünüyoruz. Yazarlar, hastalık fenotipinin prognoz üzerindeki etkisini açıklayamamalarının nedenlerinden birinin, bir yıl takip süresinin sonunda *Aspergillus*'un izole edilmemesi olduğunu belirtmişler. Bu durumun aksine, bizim çalışmamızdaki olgular persistan kolonizasyona sahipti. Yazarlar, hastaların akciğer görüntülemelerinin değerlendirilmemiş olmasını da çalışmanın başka bir kısıtlaması olarak değerlendirmişler.

Al Shakirchi ve ark., 2020 ve 2022 yıllarında Karolinska Enstitüsü'nde yayımlanan çalışmalarında İsveç Ulusal KF Vakfı'na kayıtlı 133 hastadan oluşan bir popülasyondan gelen 1499 hasta-yılı örneğine dayanan bir kohortu retrospektif olarak incelediler [216, 217]. Bu çalışmada, *Candida* ve *Aspergillus* üremesinin solunum fonksiyonu üzerindeki etkisini 16 yıl boyunca araştırdılar. Shakirchi'nin çalışmasıyla bizim çalışmamızın kohortunun demografik özellikleri yüksek benzerlik gösteriyordu. Çalışmada, *C albicans*, *C dubliniensis* ve *A fumigatus* kolonizasyonunun etkileri yaş, KFTR genotipi, kronik ve aralıklı *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu ve yılda yapılan intravenöz antibiyotik tedavi sayıları için düzeltilmiş olarak analiz edildi. Yazarların ifadesine göre, beklenmedik bir şekilde, *A fumigatus* kültürü pozitif olan KF hastaları hem tespit edildiği ilk yıl hem de tespit edildikten bir veya iki yıl sonra solunum fonksiyonunda belirgin bir düşüş göstermedi. Ancak, üç ardışık yıl boyunca sürekli *A fumigatus* tespiti solunum fonksiyonunda bir düşüşle ilişkilendirildi. Solunum fonksiyonundaki yıllık tahmin edilen düşüş, ilk enfeksiyon sonrasında yılda -1.8%'den -2.3%'e yükseldi, aynı bireyde solunum fonksiyonu Af'un iki ve üç ardışık yıl boyunca kalıcı olduğu durumlarda sırasıyla %4.3 ve %7.9 daha düşüktü. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, *A fumigatus* pozitif kohortun solunum fonksiyonunda enfeksiyondan ortalama 2-3 yıl sonra kontrol kohortuyla istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlendi, ancak çalışmamızda solunum fonksiyonundaki düşmenin hızlanması ilk yıldan itibaren fark edildi. Al Shakirchi'nin çalışmasında, solunum fonksiyonundaki kronolojik olarak benzer bir değişim *C albicans* kolonizasyonu ile de gözlemlendi, ancak *C dubliniensis* için belirgin bir fark, kolonizasyonun ilk yılında tespit edildi. Shakirchi çalışmasında Af'un eradikasyonunun solunum fonksiyonu üzerinde olumlu etkisi izlendi. Af'un tedavi ile veya tedavisiz eradikasyonu ve iki ardışık yıl boyunca solunum kültürleri Aftan arınmış olan hastalar, iki ve üç yıl boyunca ardışık olarak Af pozitif hastalara kıyasla sırasıyla %9.9 ve %14.5 daha yüksek solunum fonksiyonuna sahipti. Yazarlar, çalışmanın güçlü yanları arasında hasta-yıl sayısının (1,499) nispeten yüksek olması, çalışmanın zaman uzunlamasına (longitudinal) tasarımı, sağlam ve gelişmiş istatistiksel yöntemlerin kullanılması ve son olarak klinik mikrobiyoloji ve mikoloji laboratuvarı tarafından

sağlanan gelişmiş mikrobiyolojik tespit yöntemlerinin bulunması olduğunu belirttiler ve bu faktörlerin çalışmanın geçerliliğini artırdığını vurguladılar. Yazarlar ayrıca çalışmanın bir kısıtlaması olarak retrospektif tasarımını da belirtmişlerdir. Benzer şekilde, bizim çalışmada da benzer güçlü ve kısıtlama yanlarını tespit edebildiğimizi gözlemliyoruz.

Hughes ve ark., 2021 yılında Birleşmiş Krallık ulusal KF kayıt sistemi üzerinde 9270 hasta popülasyonunda KF ve Aspergillus enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırdılar [218]. Bu çalışmada, Af enfeksiyonunun bu popülasyonda %15.7 sıklıkta olduğu belirlendi ve aynı zamanda Aspergillus ve Pseudomonas enfeksiyonunun birlikteliği de değerlendirildi. Bu popülasyonda, Pseudomonas kolonizasyonu olmayan hastalarda FEV1'de düşüş saptanırken (ortalama fark %5.9, $p<0.0001$), eşzamanlı P aeruginosa+ ve Af+ grupta FEV1 üzerinde olumsuz etkide artış gözlenmemiştir. Ancak, Pa+/Af- grupla karşılaştırıldığında, Af'un eklenmesinin paranteral antibiyotik tedavi gereksinimi ve akciğer yapısal tahrip düzeyinde artışa neden olduğu görülmüştür. Önceden Pseudomonas ile kolonize hastalarda Af'un eklenmesinin klinik ağırlık ve morbiditeyi artırmadığı ancak Pseudomonas enfeksiyonunun Af+ hastaya eklenmesinin klinikte kötüleşmeye neden olduğu bulunmuştur. Yazarlar, bu çalışmanın kısıtlamalarından biri olarak kesitsel olmasını belirtmişler.

Noni ve ark., 2015 yılında Atina'daki Ayasofya çocuk hastanesinde 80 KF hastasının yer aldığı ve yedi yıllık bir zaman dilimini kapsayan retrospektif bir çalışma yayımladılar [219]. Bu çalışmada, kronik Af kolonizasyonunun pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırdılar. Kronik kolonizasyonla ilişkilendirilen Af'un, akciğer fonksiyonlarındaki azalmayla iki yönlü bir ilişkisi olabileceği gösterildi. Çalışmada, kronik olarak Af ile kolonize olan hastaların, 7 yıl boyunca belirgin şekilde daha düşük pulmoner fonksiyona sahip olduğu gözlemlendi (ortalama %8.66 düşük FEV1 değerleri, $p=0.001$). Bizim çalışmamız ortalama %9.1 FEV1 düşüşü elde edilmiştir ve bu açıdan Noni ve ark., çalışmasına oldukça benzer bir sonuç elde edilmiştir. Ayrıca, FEV1 baz değerleri, enfeksiyondan 4 yıl önce gruplar arasında istatistiksel olarak farklıydı ve bu durum, akciğer fonksiyonunun düşük olmasının kronik kolonizasyon için bir risk faktörü olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Noni ve ark bu riskin patogenezinin öncelikle Pseudomonas enfeksiyonunun varlığına değil, P aeruginosa'ya karşı uzun süre inhale antibiyotik kullanımına ve akciğer mikrobiyomunun değişimine bağlı olduğunu öne sürmüşler. Örneklemin az olması nedeniyle, bu çalışmada iki grubun diğer ölçekler açısından karşılaştırılması istatistik açıdan yeterli güce sahip değildi. Noni ve ark., Af kronik kolonizasyonunu KF hastaları için patojenik olarak kabul etmişler ve onun eradikasyonunun klinik açıdan yararlı olup olmadığını değerlendirmenin mantıklı olduğunu ve bu yönde klinik çalışmaların düzenlenmesinin uygun olduğunu belirtmişler.

Schwartz ve ark., Berlin Charite hastanesinden 2021'de yayımlanan kapsamlı meta-analizde, son yıllarda yapılan önemli sayıda büyük geçerli araştırmaları inceleyip ve Af ile kronik kolonizasyonu

olan KF hastalarda, mantar varlığı ile pulmoner fonksiyonun düşüşü arasında anlamlı ilişki olduğuna dair artan kanıt bulunduğunu belirtmişler [209].

Poore ve ark., tarafından Pennsylvania Üniversitesinden 2021 yılında yayımlanan meta-analizde, Af kolonizasyonu ile akciğer fonksiyonunun düşmesi ve aynı zamanda pulmoner alevlenmelerin sıklığının artışı arasındaki ilişkinin giderek artan kanıtlarla desteklendiği belirtilmiştir. Ancak, bu ilişkinin yüzde yüz kesin olduğunu ifade etmek mümkün değildir ve KF hastalarının klinik seyrinde Af'un rolüne dair kesin verilerin elde edilmesinin önemine vurgu yapılmıştır. Ayrıca, mantar enfeksiyonunun eradikasyonun hastalık ve prognoz üzerindeki etkisini araştırmak için, oral (örneğin, azoller) veya inhalasyon (örneğin, amfoterisin B) antifungal ajanlarını içeren randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmüştür. Bu çalışmaların, hem mikrobiyolojik son noktaları (örneğin, fungus eradikasyonu veya fungal yükte azalma) hem de klinik olarak anlamlı son noktaları (örneğin, akciğer fonksiyonu, alevlenmeler, yaşam kalitesi ve görüntüleme) incelemek üzere tasarlanması önerilmiştir [135].

Coughlan ve ark., 2012 yılında yayımladıkları çalışmada KF hastaların hava yollarında *A fumigatus*'un varlığı ve onun eradikasyonunun akciğer üzerindeki etkisini incelediler [220]. Çalışmada, *A fumigatus* tarafından salgılanan gliotoksin aracılığıyla Vit D reseptörünün 'down regüle' olduğu ve buna bağlı olarak IL-5 ve IL-13 gibi proinflamatuvar mediatörlerin ortamda arttığı gösterilmiştir. İnflamatuvar durumun sonucunda, solunum fonksiyonunda değişim gelişmeden, YÇBT'de akciğerde mozaik patern şeklinde yapısal değişiklikler bulunmuş. Antifungal tedavi ile yapılan eradikasyon sonrası, Vit D reseptör ekspresyonunun düzeldiği, gliotoksin seviyelerinin ve Th2 sitokinleri IL-5 ve IL-13'ün üretimini önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. *A fumigatus*'un KF hava yolundan eradikasyonunun, solunum semptomlarının iyileşmesine ve YÇBT mozaik paterninin azalmasına yol açtığını ve son olarak solunum fonksiyonunun kalıcı bir şekilde arttırıldığı gösterilmiştir.

Benzer şekilde bizim çalışmada da kistik fibrozis tanılı hastalarda *Aspergillus* enfeksiyonu, klinik fenotipe bakılmaksızın, solunum fonksiyonu ve hastaların sağkalımı üzerindeki olumsuz etkilerinin objektif bulguları saptanması açısından, çalışmamızın kısıtlılıklarını dışlayan ve *Aspergillus* enfeksiyonunun eradikasyonun etkisini araştıran bir çalışma planlanması, bu hasta popülasyonunun yaşam kalitesini arttırmada büyük ve önemli bir ilerleme sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakıldığında retrospektif tasarımı, tek merkezli olması ve zaman içinde örneklem sayısının sabit kalmaması (seçim yanlılığı) gibi faktörler göz önüne alınabilir. Ayrıca, çalışmanın zamanı COVID-19 pandemi dönemini de içermesi, hastaların takibinde aksamalara neden olmuştur. Ancak güçlü yönlerine bakıldığında, konuyla ilgili bölgede ilk çalışmalar arasında olması, sağlam istatistiksel yöntemlerin kullanılması ve zaman süresinin önemli avantajlar olarak değerlendirilebilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Erişkin Kistik Fibrozis tanılı hastalarımızda *Aspergillus* enfeksiyonu, literatürle uyumlu bir oranda yaş, cinsiyet ve genetik mutasyondan bağımsız olarak görüldü.

Aspergillus enfeksiyonunun kısa dönemde (<1 yıl) hastaların gelişimi, hastalığın kliniği, solunum fonksiyonu ve prognozu üzerinde olumsuz olarak belirgin bir etkisi görülmedi. Ancak, orta dönemden (1-2 yıl) başlanıp çalışmanın sonuna kadar devam eden süreçte, solunum fonksiyonu, pulmoner alevlenmeler sıklığı üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu ve prognoz skorlarının kötüleştiği gözlemlendi.

Asemptomatik *Aspergillus* kolonizasyonunun pulmoner alevlenmeler sıklığında artışa, sağkalım skorlarının kötüleşmesine ve solunum fonksiyonunun düşmesine neden oldu.

Semptomatik *Aspergillus* enfeksiyonunun (bronşit) kısa dönemde solunum fonksiyonunda belirgin bir düşüşe neden olmadığı, ancak pulmoner alevlenme sayısında artışla birlikte uzun dönemde prognozun kötüleştiği görüldü; bu bulguların daha büyük ölçekli araştırmalarda test edilmesi gerekmektedir.

Kistik fibrozis tanılı hasta popülasyonunda *Aspergillus* kolonizasyonunun ve onun eradikasyonunun, hastalık ve prognoz üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla prospektif randomize kontrollü çalışmaların düzenlenmesi ve bu çalışmaların sonuçlarının bizim çalışmamıza benzer olması durumunda uygun bir eradikasyon tedavi planının tasarlanması önerilir.

7.KAYNAKLAR

1. Hassanzad, M., et al., *Long term outcome of cystic fibrosis patients with multisystem evaluation*. Advances in respiratory medicine, 2016. **84**(6): p. 310-315.
2. Taylor-Robinson, D., et al., *Author's response: understanding the natural progression in% FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study*. Thorax, 2012: p. thoraxjnl-2012-202954.
3. Chotirmall, S.H., et al., *Sputum Candida albicans presages FEV1 decline and hospital-treated exacerbations in cystic fibrosis*. Chest, 2010. **138**(5): p. 1186-1195.
4. Cimon, B., et al., *Clinical significance of Scedosporium apiospermum in patients with cystic fibrosis*. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2000. **19**: p. 53-56.
5. Symoens, F., et al., *Disseminated Scedosporium apiospermum infection in a cystic fibrosis patient after double-lung transplantation*. The Journal of heart and lung transplantation, 2006. **25**(5): p. 603-607.
6. Amin, R., et al., *The effect of chronic infection with Aspergillus fumigatus on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis*. Chest, 2010. **137**(1): p. 171-6.
7. Liou, T.G., et al., *Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(4): p. 345-52.
8. McCarthy, C., et al., *The CF-ABLE score: a novel clinical prediction rule for prognosis in patients with cystic fibrosis*. Chest, 2013. **143**(5): p. 1358-1364.
9. Nkam, L., et al., *A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros, 2017. **16**(6): p. 702-708.
10. Stephenson AL, S.S., Sykes J, et al., *Contemporary cystic fibrosis incidence rates in Canada and the United States*. J Cyst Fibros 2023. **22**: p. 443-9.
11. Chen Q, S.Y., Zheng J, *A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects*. Anim Models Exp Med, 2021. **4**: p. 220-232.
12. FOUNDATION, C.F. *2022 CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY HIGHLIGHTS*. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Report 2023 [cited 2023; Available from: <https://www.cff.org/sites/default/files/2023-05/2022-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights-Handout.pdf>.
13. foundation, C.F., *Cystic Fibrosis Foundation patient registry 2021 annual data report*. Bethesda,MD: Cystic Fibrosis Foundation, . 2022.
14. McGarry, M.E. and S.A. McColley, *Cystic fibrosis patients of minority race and ethnicity less likely eligible for CFTR modulators based on CFTR genotype*. Pediatr Pulmonol, 2021. **56**(6): p. 1496-1503.
15. Ong, T. and B.W. Ramsey, *Cystic Fibrosis: A Review*. JAMA, 2023. **329**(21): p. 1859-1871.
16. Sosnay, P.R., et al., *Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*. Nat Genet, 2013. **45**(10): p. 1160-7.
17. Gabriel, S.E., et al., *Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model*. Science, 1994. **266**(5182): p. 107-9.
18. Wilcken, B., et al., *Neonatal screening for cystic fibrosis: a comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies*. J Pediatr, 1995. **127**(6): p. 965-70.
19. Miller, A.C., et al., *Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020. **117**(3): p. 1621-1627.
20. Riordan, J.R., et al., *Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA*. Science, 1989. **245**(4922): p. 1066-73.
21. Rommens, J.M., et al., *Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping*. Science, 1989. **245**(4922): p. 1059-65.

22. Bobadilla, J.L., et al., *Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening*. Hum Mutat, 2002. **19**(6): p. 575-606.
23. Farrell, P.M., et al., *Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations*. J Pediatr, 2017. **181s**: p. S33-S44.e2.
24. Sawicki, G.S., et al., *Rate of Lung Function Decline in People with Cystic Fibrosis Having a Residual Function Gene Mutation*. Pulmonary Therapy, 2022. **8**(4): p. 385-395.
25. Rommens, D., *Cystic Fibrosis Mutation Database*. 2021.
26. Csanády, L., P. Vergani, and D.C. Gadsby, *Structure, gating, and regulation of the CFTR anion channel*. Physiological reviews, 2019. **99**(1): p. 707-738.
27. Kerem, E., *Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: mutation-specific therapy*. Pediatric pulmonology, 2005. **40**(3): p. 183-196.
28. Elborn, J., *Cystic fibrosis*. Lancet, 2016. **388**(10059): p. 2519-2531.
29. De Boeck, K. and M.D. Amaral, *Progress in therapies for cystic fibrosis*. The Lancet Respiratory Medicine, 2016. **4**(8): p. 662-674.
30. McKone, E.F., et al., *Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study*. The Lancet, 2003. **361**(9370): p. 1671-1676.
31. Reddy, M. and P.M. Quinton, *Selective activation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl-and HCO₃-conductances*. Jop, 2001. **2**(4 Suppl): p. 212-218.
32. Gustafsson, J.K., et al., *Bicarbonate and functional CFTR channel are required for proper mucin secretion and link cystic fibrosis with its mucus phenotype*. Journal of Experimental Medicine, 2012. **209**(7): p. 1263-1272.
33. Mall, M., et al., *Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice*. Nature medicine, 2004. **10**(5): p. 487-493.
34. Stoykova, L. and T. Scanlin, *Cystic fibrosis (CF), Pseudomonas aeruginosa, CFTR and the CF glycosylation phenotype: a review and update*. Current Organic Chemistry, 2008. **12**(11): p. 900-910.
35. Scanlin, T.F. and M.C. Glick, *Terminal glycosylation in cystic fibrosis*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1999. **1455**(2-3): p. 241-253.
36. Bruscia, E.M. and T.L. Bonfield, *Innate and adaptive immunity in cystic fibrosis*. Clinics in chest medicine, 2016. **37**(1): p. 17-29.
37. Bruscia, E.M. and T.L. Bonfield, *Cystic fibrosis lung immunity: the role of the macrophage*. Journal of innate immunity, 2016. **8**(6): p. 550-563.
38. Stoltz, D.A., et al., *Cystic fibrosis pigs develop lung disease and exhibit defective bacterial eradication at birth*. Sci Transl Med, 2010. **2**(29): p. 29ra31.
39. Stoltz, D.A., D.K. Meyerholz, and M.J. Welsh, *Origins of cystic fibrosis lung disease*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(4): p. 351-362.
40. Conner, G.E., et al., *The lactoperoxidase system links anion transport to host defense in cystic fibrosis*. FEBS letters, 2007. **581**(2): p. 271-278.
41. Rosen, B.H., et al., *Infection Is Not Required for Mucoinflammatory Lung Disease in CFTR-Knockout Ferrets*. Am J Respir Crit Care Med, 2018. **197**(10): p. 1308-1318.
42. Esther, C.R., Jr., et al., *Mucus accumulation in the lungs precedes structural changes and infection in children with cystic fibrosis*. Sci Transl Med, 2019. **11**(486).
43. Gray, R.D., B.N. McCullagh, and P.B. McCray Jr, *NETs and CF lung disease: current status and future prospects*. Antibiotics, 2015. **4**(1): p. 62-75.
44. Voynow, J.A., B.M. Fischer, and S. Zheng, *Proteases and cystic fibrosis*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2008. **40**(6-7): p. 1238-1245.
45. McKelvey, M.C., et al., *Targeting proteases in cystic fibrosis lung disease. Paradigms, progress, and potential*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020. **201**(2): p. 141-147.
46. Day, B.J., *Glutathione: a radical treatment for cystic fibrosis lung disease?* Chest, 2005. **127**(1): p. 12-14.
47. Michael A. Grippi, M., *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 6 ed, ed. M.A. Grippi, editor. 2023: McGraw Hill LLC.
48. Ratjen, F., et al., *Cystic fibrosis (Primer)*. Nature Reviews: Disease Primers, 2015. **1**(1).

49. Coffey, M.J. and C.Y. Ooi, *Pancreatitis in cystic fibrosis and CFTR-related disorder*. Acute Pancreatitis, 2014.
50. Alves, C., T. Della-Manna, and C.T.M. Albuquerque, *Cystic fibrosis-related diabetes: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2020. **33**(7): p. 835-843.
51. Vélez, C., S.D. Freedman, and D.N. Assis, *Update in Advancing the Gastrointestinal Frontier in Cystic Fibrosis*. Clinics in Chest Medicine, 2022. **43**(4): p. 743-755.
52. Hoegger, M.J., et al., *Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis*. Science, 2014. **345**(6198): p. 818-822.
53. Ermund, A., et al., *The mucus bundles responsible for airway cleaning are retained in cystic fibrosis and by cholinergic stimulation*. European Respiratory Journal, 2018. **52**(2).
54. Ermund, A., et al., *The normal trachea is cleaned by MUC5B mucin bundles from the submucosal glands coated with the MUC5AC mucin*. Biochem Biophys Res Commun, 2017. **492**(3): p. 331-337.
55. Worlitzsch, D., et al., *Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients*. The Journal of clinical investigation, 2002. **109**(3): p. 317-325.
56. Tunney, M.M., et al., *Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2008. **177**(9): p. 995-1001.
57. Konstan, M.W., et al., *Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(2): p. 448-54.
58. Khan, T.Z., et al., *Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1995. **151**(4): p. 1075-1082.
59. Armstrong, D.S., et al., *Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening*. Pediatric pulmonology, 2005. **40**(6): p. 500-510.
60. Ranganathan, S.C., et al., *Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It?* Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(12): p. 1567-1575.
61. Deschamp, A.R., et al., *Early respiratory viral infections in infants with cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2019. **18**(6): p. 844-850.
62. Borowitz, D., R.D. Baker, and V. Stallings, *Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2002. **35**(3): p. 246-259.
63. Stallings, V.A., et al., *Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review*. Journal of the American Dietetic Association, 2008. **108**(5): p. 832-839.
64. children, H.f.s. *Cystic Fibrosis Mutation Database*. [Web page] 2024; Available from: www.genet.sickkids.on.ca/cftr.
65. Rowe, S.M., S. Miller, and E.J. Sorscher, *Cystic Fibrosis*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(19): p. 1992-2001.
66. Mishra, A., R. Greaves, and J. Massie, *The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era*. The Clinical biochemist. Reviews/Australian Association of Clinical Biochemists., 2005. **26**(4): p. 135.
67. cftr2, N.C. *The Clinical and Functional Translation of CFTR* [Web page] 2024; Available from: www.cftr2.org.
68. Castellani, C., et al., *Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice*. Journal of cystic fibrosis, 2008. **7**(3): p. 179-196.
69. Ramsey, B.W., et al., *A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(18): p. 1663-1672.
70. Wright, F.A., et al., *Genome-wide association and linkage identify modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis at 11p13 and 20q13. 2*. Nature genetics, 2011. **43**(6): p. 539-546.

71. Li, Z., et al., *Longitudinal development of mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis*. *Jama*, 2005. **293**(5): p. 581-588.
72. Dasenbrook, E.C., et al., *Persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2008. **178**(8): p. 814-821.
73. Dasenbrook, E.C., et al., *Association between respiratory tract methicillin-resistant Staphylococcus aureus and survival in cystic fibrosis*. *Jama*, 2010. **303**(23): p. 2386-2392.
74. Zlosnik, J.E., et al., *Mucoid and nonmucoid Burkholderia cepacia complex bacteria in cystic fibrosis infections*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2011. **183**(1): p. 67-72.
75. Waters, V., et al., *Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2011. **183**(5): p. 635-640.
76. Mroueh, S. and A. Spock, *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis*. *Chest*, 1994. **105**(1): p. 32-36.
77. Moss, R.B., *Allergic bronchopulmonary aspergillosis and Aspergillus infection in cystic fibrosis*. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2010. **16**(6): p. 598-603.
78. Olivier, K.N., et al., *Nontuberculous mycobacteria: I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2003. **167**(6): p. 828-834.
79. Martiniano, S.L., J.A. Nick, and C.L. Daley, *Nontuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis*. *Clinics in Chest Medicine*, 2022. **43**(4): p. 697-716.
80. González-Sánchez, V., et al., *Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: 13C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase*. *Pancreatology*, 2017. **17**(4): p. 580-585.
81. Engjom, T., et al., *Diagnostic accuracy of a short endoscopic secretin test in patients with cystic fibrosis*. *Pancreas*, 2015. **44**(8): p. 1266.
82. Engjom, T., et al., *Secretin-stimulated ultrasound estimation of pancreatic secretion in cystic fibrosis validated by magnetic resonance imaging*. *European Radiology*, 2018. **28**: p. 1495-1503.
83. Moran, A., et al., *Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society*. *Diabetes care*, 2010. **33**(12): p. 2697-2708.
84. O'Riordan, S.M., et al., *Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents*. *Pediatric diabetes*, 2009. **10**: p. 43-50.
85. Frohnert, B.I., et al., *Impaired fasting glucose in cystic fibrosis*. *Diabetes care*, 2010. **33**(12): p. 2660-2664.
86. Schmid, K., et al., *Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test*. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2014. **13**(1): p. 80-85.
87. Schwarzenberg, S.J., et al., *Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes*. *Diabetes care*, 2007. **30**(5): p. 1056-1061.
88. Ode, K.L., et al., *Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis*. *Pediatric diabetes*, 2010. **11**(7): p. 487-492.
89. O'Riordan, S.M., et al., *Management of cystic fibrosis-related diabetes*. *Pediatric Diabetes*, 2008. **9**(4pt1): p. 338-344.
90. Aris, R.M., et al., *Guide to bone health and disease in cystic fibrosis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(3): p. 1888-96.
91. Sermet-Gaudelus, I., et al., *European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines*. *J Cyst Fibros*, 2011. **10** Suppl 2: p. S16-23.
92. Leung, D.H., et al., *Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease*. *Hepatology*, 2015. **62**(5): p. 1576-83.
93. McGoogan, K.E., et al., *Performance of the AST-to-platelet ratio index as a noninvasive marker of fibrosis in pediatric patients with chronic viral hepatitis*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010. **50**(3): p. 344-6.

94. Sellers, Z.M., et al., *New Algorithm for the Integration of Ultrasound Into Cystic Fibrosis Liver Disease Screening*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019. **69**(4): p. 404-410.
95. Lam, S., et al., *Transient Elastography in the Evaluation of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis*. J Can Assoc Gastroenterol, 2019. **2**(2): p. 71-80.
96. Cohen, T.S. and A. Prince, *Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome*. Nature medicine, 2012. **18**(4): p. 509-519.
97. Ratner, D. and C. Mueller, *Immune responses in cystic fibrosis: are they intrinsically defective?* American journal of respiratory cell and molecular biology, 2012. **46**(6): p. 715-722.
98. Chmiel, J.F., et al., *Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. II. Nontuberculous mycobacteria, anaerobic bacteria, and fungi*. Annals of the American Thoracic Society, 2014. **11**(8): p. 1298-1306.
99. Paugam, A., et al., *Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France*. Sabouraudia, 2010. **48**(Supplement_1): p. S32-S36.
100. Fischer, J., et al., *Prevalence and molecular characterization of azole resistance in Aspergillus spp. isolates from German cystic fibrosis patients*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014. **69**(6): p. 1533-1536.
101. Sabino, R., et al., *Molecular epidemiology of Aspergillus collected from cystic fibrosis patients*. Journal of Cystic Fibrosis, 2015. **14**(4): p. 474-481.
102. registry, T.C.c.f., *2013 Annual report*, C.C. registry, Editor. 2015.
103. De Vrankrijker, A., et al., *Aspergillus fumigatus colonization in cystic fibrosis: implications for lung function?* Clinical Microbiology and Infection, 2011. **17**(9): p. 1381-1386.
104. Jane, et al., *Effect of Chronic Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin on Respiratory Microbial Flora in Patients with Cystic Fibrosis*. The Journal of Infectious Diseases, 1999. **179**(5): p. 1190-1196.
105. Noni, M., et al., *Inhaled corticosteroids and Aspergillus fumigatus isolation in cystic fibrosis*. Medical Mycology, 2014. **52**(7): p. 715-722.
106. Saunders, R.V., et al., *Chronic Aspergillus fumigatus colonization of the pediatric cystic fibrosis airway is common and may be associated with a more rapid decline in lung function*. Sabouraudia, 2016. **54**(5): p. 537-543.
107. Tracy, M.C. and R.B. Moss, *The myriad challenges of respiratory fungal infection in cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonology, 2018. **53**(S3): p. S75-S85.
108. Liu, J.C., D.E. Modha, and E.A. Gaillard, *What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis?* Journal of Cystic Fibrosis, 2013. **12**(3): p. 187-193.
109. Hong, G., et al., *Risk factors for persistent Aspergillus respiratory isolation in cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2018. **17**(5): p. 624-630.
110. Engel, T.G., et al., *Aerosol transmission of Aspergillus fumigatus in cystic fibrosis patients in the Netherlands*. Emerging infectious diseases, 2019. **25**(4): p. 797.
111. Thronicke, A., et al., *Allergic bronchopulmonary aspergillosis is associated with pet ownership in cystic fibrosis*. Pediatric Allergy and Immunology, 2016. **27**(6): p. 597-603.
112. Grehn, C., et al., *Frequent pet contact as risk factor for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021. **10**: p. 601821.
113. de Valk, H.A., et al., *Molecular typing and colonization patterns of Aspergillus fumigatus in patients with cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2009. **8**(2): p. 110-114.
114. Margalit, A. and K. Kavanagh, *The innate immune response to Aspergillus fumigatus at the alveolar surface*. FEMS Microbiology Reviews, 2015. **39**(5): p. 670-687.
115. Eickmeier, O., et al., *Immune response, diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis lung disease*. Current pharmaceutical design, 2013. **19**(20): p. 3669-3678.

116. Chaudhary, N., et al., *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator regulates epithelial cell response to Aspergillus and resultant pulmonary inflammation*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2012. **185**(3): p. 301-310.
117. Mueller, C., et al., *Lack of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in CD3+ lymphocytes leads to aberrant cytokine secretion and hyperinflammatory adaptive immune responses*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2011. **44**(6): p. 922-929.
118. Kwon-Chung, K.J. and J.A. Sugui, *Aspergillus fumigatus—what makes the species a ubiquitous human fungal pathogen?* PLoS pathogens, 2013. **9**(12): p. e1003743.
119. Staerck, C., et al., *Enzymatic mechanisms involved in evasion of fungi to the oxidative stress: focus on Scedosporium apiospermum*. Mycopathologia, 2018. **183**(1): p. 227-239.
120. Chotirmall, S.H. and N.G. McElvaney, *Fungi in the cystic fibrosis lung: Bystanders or pathogens?* The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2014. **52**: p. 161-173.
121. Heltshe, S.L., et al., *Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor*. Clinical Infectious Diseases, 2015. **60**(5): p. 703-712.
122. Hong, G., et al., *The presence of Aspergillus fumigatus is associated with worse respiratory quality of life in cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2020. **19**(1): p. 125-130.
123. Brandt, C., et al., *Aspergillus Bronchitis in Patients with Cystic Fibrosis*. Mycopathologia, 2018. **183**(1): p. 61-69.
124. Baxter, C.G., et al., *Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis*. Journal of allergy and clinical immunology, 2013. **132**(3): p. 560-566. e10.
125. Schwarz, C., et al., *Invasive pulmonary fungal infections in cystic fibrosis*. Mycopathologia, 2018. **183**: p. 33-43.
126. Schwarz, C., et al., *Combined antifungal therapy is superior to monotherapy in pulmonary scedosporiosis in cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2019. **18**(2): p. 227-232.
127. Schwarz, C., et al., *Progress in definition, prevention and treatment of fungal infections in cystic fibrosis*. Mycopathologia, 2018. **183**: p. 21-32.
128. Marchiori, E., et al., *Reversed halo sign on computed tomography: state-of-the-art review*. Lung, 2012. **190**: p. 389-394.
129. Hussien, A. and C.T. Lin, *CT findings of fungal pneumonia with emphasis on aspergillosis*. Emergency Radiology, 2018. **25**: p. 685-689.
130. Antunes, J., et al., *Cystic fibrosis, atopy, asthma and ABPA*. Allergol Immunopathol (Madr), 2010. **38**(5): p. 278-84.
131. Hilliard, T., et al., *Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2005. **4**(4): p. 215-220.
132. Janahi, I.A., A. Rehman, and A.R. Al-Naimi, *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis*. Ann Thorac Med, 2017. **12**(2): p. 74-82.
133. Maturu, V. and R. Agarwal, *Prevalence of A spergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis*. Clinical & Experimental Allergy, 2015. **45**(12): p. 1765-1778.
134. Kraemer, R., et al., *Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **174**(11): p. 1211-1220.
135. Poore, T.S., G. Hong, and E.T. Zemanick, *Fungal Infection and Inflammation in Cystic Fibrosis*. Pathogens, 2021. **10**(5): p. 618.
136. Wong, R., et al., *Omalizumab in the management of steroid dependent allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) complicating cystic fibrosis*. Paediatric respiratory reviews, 2013. **14**(1): p. 22-24.
137. Berge, M., et al., *Voriconazole pharmacokinetic variability in cystic fibrosis lung transplant patients*. Transplant Infectious Disease, 2009. **11**(3): p. 211-219.
138. Brett, J., et al., *Antifungal use and therapeutic monitoring of plasma concentrations of itraconazole in heart and lung transplantation patients*. Therapeutic drug monitoring, 2013. **35**(1): p. 133-136.
139. Walsh, T.J., et al., *Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America*. Clinical Infectious Diseases, 2008. **46**(3): p. 327-360.

140. Mousset, S., et al., *Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. *Annals of hematology*, 2014. **93**: p. 13-32.
141. Jubin, V., et al., *Risk Factors for *Aspergillus* Colonization and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children With Cystic Fibrosis*. *Pediatric Pulmonology*, 2010. **45**(8): p. 764-771.
142. Peckham, D., et al., *Fungal contamination of nebuliser devices used by people with cystic fibrosis*. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2016. **15**(1): p. 74-77.
143. Zalar, P., et al., *Dishwashers—a man-made ecological niche accommodating human opportunistic fungal pathogens*. *Fungal biology*, 2011. **115**(10): p. 997-1007.
144. Schwarz, C., et al., *Prospective multicenter German study on pulmonary colonization with *Scedosporium/Lomentospora* species in cystic fibrosis: Epidemiology and new association factors*. *PLoS One*, 2017. **12**(2): p. e0171485.
145. LeGrys, V.A., et al., *Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines*. *The Journal of pediatrics*, 2007. **151**(1): p. 85-89.
146. Farrell, P.M., et al., *Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation*. *The Journal of pediatrics*, 2017. **181**: p. S4-S15. e1.
147. Baker, M.W., et al., *Improving newborn screening for cystic fibrosis using next-generation sequencing technology: a technical feasibility study*. *Genetics in Medicine*, 2016. **18**(3): p. 231-238.
148. Wilfond, B.S. and S.E. Gollust, *Policy issues for expanding newborn screening programs: the cystic fibrosis newborn screening experience in the United States*. *The Journal of pediatrics*, 2005. **146**(5): p. 668-674.
149. De Lisle, R.C. and D. Borowitz, *The cystic fibrosis intestine*. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2013. **3**(9).
150. Borowitz, D., et al., *Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond*. *The Journal of pediatrics*, 2009. **155**(6): p. S106-S116.
151. Munck, A., et al., *Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening*. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2015. **14**(6): p. 706-713.
152. Paranjape, S.M. and P.L. Zeitlin, *Atypical cystic fibrosis and CFTR-related diseases*. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2008. **35**: p. 116-123.
153. Miller, A.C., et al., *Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020. **117**(3): p. 1621-1627.
154. Cohen-Cymbarknoh, M., D. Shoseyov, and E. Kerem, *Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(11): p. 1463-71.
155. Flume, P.A., et al., *Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2007. **176**(10): p. 957-969.
156. Mogayzel Jr, P.J., et al., *Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2013. **187**(7): p. 680-689.
157. Button, B.M., et al., *Chest physiotherapy in infants with cystic fibrosis: to tip or not? A five-year study*. *Pediatric pulmonology*, 2003. **35**(3): p. 208-213.
158. Flume, P.A., et al., *Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies*. *Respiratory care*, 2009. **54**(4): p. 522-537.
159. Reas, H.W., *The effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretions in cystic fibrosis of the pancreas*. *The Journal of pediatrics*, 1963. **62**(1): p. 31-35.
160. Suk, J.S., et al., *N-acetylcysteine enhances cystic fibrosis sputum penetration and airway gene transfer by highly compacted DNA nanoparticles*. *Molecular Therapy*, 2011. **19**(11): p. 1981-1989.

161. Bear, C.E., *50 years ago in the Journal of Pediatrics: the effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretions in cystic fibrosis of the pancreas*. The Journal of Pediatrics, 2013. **162**(1): p. 85.
162. Varelogianni, G., et al., *The effect of N-acetylcysteine on chloride efflux from airway epithelial cells*. Cell biology international, 2010. **34**(3): p. 245-252.
163. Fuchs, H.J., et al., *Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis*. New England Journal of Medicine, 1994. **331**(10): p. 637-642.
164. Quan, J.M., et al., *A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities*. The Journal of pediatrics, 2001. **139**(6): p. 813-820.
165. Elkins, M.R., et al., *A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(3): p. 229-240.
166. Konstan, M.W., et al., *Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis*. New England Journal of Medicine, 1995. **332**(13): p. 848-854.
167. Treggiari, M.M., et al., *Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2011. **165**(9): p. 847-856.
168. Ratjen, F., et al., *Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial*. Thorax, 2010. **65**(4): p. 286-291.
169. Taccetti, G., et al., *Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols*. Thorax, 2012. **67**(10): p. 853-859.
170. Saiman, L., et al., *Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update*. Infection Control & Hospital Epidemiology, 2014. **35**(S1): p. s1-s67.
171. Hansen, C., T. Pressler, and N. Høiby, *Early aggressive eradication therapy for intermittent Pseudomonas aeruginosa airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience*. Journal of Cystic Fibrosis, 2008. **7**(6): p. 523-530.
172. Ramsey, B.W., et al., *Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(1): p. 23-30.
173. Oermann, C.M., et al., *An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis*. Pediatric pulmonology, 2010. **45**(11): p. 1121-1134.
174. Saiman, L., et al., *Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial*. Jama, 2003. **290**(13): p. 1749-1756.
175. Lopes-Pacheco, M., *CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine*. Frontiers in pharmacology, 2020. **10**: p. 1662.
176. Wainwright, C.E., et al., *Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(3): p. 220-231.
177. Taylor-Cousar, J.L., et al., *Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del*. New england journal of medicine, 2017. **377**(21): p. 2013-2023.
178. Rowe, S.M., et al., *Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(21): p. 2024-2035.
179. Smyth, A., et al., *Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis—the TOPIC study: a randomised controlled trial*. The Lancet, 2005. **365**(9459): p. 573-578.
180. Edwards, B., et al., *Prevalence and outcomes of Achromobacter species infections in adults with cystic fibrosis: a North American cohort study*. Journal of clinical microbiology, 2017. **55**(7): p. 2074-2085.
181. Matar, G.M., *Pseudomonas and Acinetobacter: From drug resistance to pathogenesis*. 2018, Frontiers Media SA. p. 68.
182. Flume, P.A., et al., *Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2009. **180**(9): p. 802-808.

183. Kalnins, D. and M. Wilschanski, *Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies*. Drug design, development and therapy, 2012: p. 151-161.
184. Kuo, P., et al., *Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis—effects of pancreatic enzyme supplementation*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(5): p. E851-E855.
185. Sermet-Gaudelus, I., et al., *European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines*. Journal of Cystic Fibrosis, 2011. **10**: p. S16-S23.
186. Aris, R.M., et al., *Guide to bone health and disease in cystic fibrosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(3): p. 1888-1896.
187. Kindler, J.M., et al., *Lumbar spine bone mineral apparent density in children: results from the bone mineral density in childhood study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019. **104**(4): p. 1283-1292.
188. Zemel, B.S., et al., *Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(3): p. 1265-1273.
189. Putman, M.S., et al., *Cystic fibrosis bone disease treatment: current knowledge and future directions*. Journal of Cystic Fibrosis, 2019. **18**: p. S56-S65.
190. Siwamogsatham, O., K. Stephens, and V. Tangpricha, *Evaluation of teriparatide for treatment of osteoporosis in four patients with cystic fibrosis: a case series*. Case Reports in Endocrinology, 2014. **2014**.
191. Armstead, J., J. Morris, and D.W. Denning, *Multi-Country Estimate of Different Manifestations of Aspergillosis in Cystic Fibrosis*. PLoS ONE, 2014. **9**(6): p. e98502.
192. Mitchell I, e.a., *Cystic Fibrosis*. Chest, 2000(118): p. 80-4.
193. Schwachman H, K.L., *Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis*. Am J Dis Child 1958. **96**: p. 6-15.
194. Taussig LM, e.a., *A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis*. J Pediatr, 1973. **82**: p. 380-90.
195. McIntosh, R., *Cystic fibrosis of the pancreas in patients over 10 years of age*. Acta Paediatrica, 1954. **43**: p. 467.
196. Doeurshuk, C., *A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis*. J Pediatr, 1964. **65**: p. 677-93.
197. Huang, N., *Survival of patients with cystic fibrosis*. Am J Dis Child, 1970. **120**: p. 289-95.
198. Chrispin R, N.A., *The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis*. Pediatr Radiol 1974(2): p. 101-6.
199. Brasfield, D., *The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system*. Pediatrics, 1979(63): p. 24-9.
200. Weatherly, M., *Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system*. Pediatrics, 1993(91): p. 488-95.
201. Nathanson I, e.a., *Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system*. Pediatr Pulmonol, 1991(11): p. 81-6.
202. Bhalla M, e.a., *Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT*. Radiology, 1991(179): p. 783-8.
203. administration, H.r.a.s. *Organ donation statistics*. [cited 2024; Available from: www.organdonor.gov/learn/organ-donation-statistics].
204. *Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi (UKKS)*, in *Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2022 Yılı Verileri*, Ç.S.Y.H.v.K.F. Derneği, Editor. 2022: Ankara, TÜRKİYE.
205. Goss, C.H. and J.L. Burns, *Exacerbations in cystic fibrosis: I: Epidemiology and pathogenesis*. Thorax, 2007. **62**(4): p. 360-367.
206. Milla, C.E., C.L. Wielinski, and W.E. Regelman, *Clinical significance of the recovery of Aspergillus species from the respiratory secretions of cystic fibrosis patients*. Pediatric pulmonology, 1996. **21**(1): p. 6-10.
207. Güngör, Ö., et al., *Frequency of fungi in respiratory samples from Turkish cystic fibrosis patients*. Mycoses, 2013. **56**(2): p. 123-129.

208. Blomquist, A., et al., *Persistent Aspergillus fumigatus infection in cystic fibrosis: impact on lung function and role of treatment of asymptomatic colonization—a registry-based case-control study*. BMC Pulmonary Medicine, 2022. **22**(1).
209. Schwarz, C., P. Eschenhagen, and J.P. Bouchara, *Emerging Fungal Threats in Cystic Fibrosis*. Mycopathologia, 2021. **186**(5): p. 639-653.
210. King, J., S.F. Brunel, and A. Warris, *Aspergillus infections in cystic fibrosis*. Journal of Infection, 2016. **72**: p. S50-S55.
211. Duesberg, U., et al., *Risk factors for respiratory Aspergillus fumigatus in German Cystic Fibrosis patients and impact on lung function*. Scientific Reports, 2020. **10**(1).
212. Pihet, M., et al., *Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis – a review*. Medical Mycology, 2009. **47**(4): p. 387-397.
213. De Vrankrijker, A.M.M., et al., *Aspergillus fumigatus colonization in cystic fibrosis: implications for lung function?* Clinical Microbiology and Infection, 2011. **17**(9): p. 1381-1386.
214. İrmak, ilim; Damadoğlu, ebru; Güven, Damla Karadeniz; Huseynova, Xursud; İnkaya, Ahmet Çağkan; Er, Berrin; Siğ, Ali Korhan; Kivanç, Dolunay Gülmez; Arikan, Sevtap; Tural, Dilber Ademhan; Ersöz, Deniz Doğru; Özçelik, Hayriye Uğur; Kiper, Emine Nural; and Kalyoncu, Ali Fuat, *Clinical implications of fungal isolation from sputum in adult patients with cystic fibrosis*. Turkish Journal of Medical Sciences, 2021. **51**(3): p. 1191-1200.
215. Nayir Buyuksahin, H., et al., *A case-control study of the effects of Aspergillus clinical phenotypes on pulmonary functions in patients with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 2023. **58**(4): p. 1185-1193.
216. Al Shakirchi, M., et al., *A 16-year retrospective study on fungal prevalence and diversity in patients with cystic fibrosis: Candida dubliniensis was associated with a decline in lung function*. Int J Infect Dis, 2020. **96**: p. 663-670.
217. Al Shakirchi, M., *Fungal colonization and infection in cystic fibrosis : prevalence, consequences and intervention*, in *Karolinska Institutet Open Archive*. 2022-10-21, Karolinska Institutet: Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.
218. Hughes, D.A., et al., *Clinical characteristics of Pseudomonas and Aspergillus co-infected cystic fibrosis patients: a UK registry study*. Journal of Cystic Fibrosis, 2022. **21**(1): p. 129-135.
219. Noni, M., et al., *Aspergillus fumigatus chronic colonization and lung function decline in cystic fibrosis may have a two-way relationship*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2015. **34**(11): p. 2235-2241.
220. Coughlan, C.A., et al., *The effect of Aspergillus fumigatus infection on vitamin D receptor expression in cystic fibrosis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2012. **186**(10): p. 999-1007.

8. EKLER

EK-1 VERİ TOPLAMA FORMU

Hasta numarası		
Yaş		
Tanı yaşı (ay)		
Cinsiyet	K	E
BMI	Pre:	Post:
Ağırlık/yaş Z skoru	Pre	Post
FEV-1	Pre:	Post:
Aspergillus fumigatus enfeksiyonu	Var	Yok
Aspergillus PCR	Kan	Balgam
Aspergillus IgG		
Aspergillus spesifik IgE		
Total IgE		
Galaktomannan	Kan	Balgam
Deri prik testi		
Klinik fenotipi	Kolonizasyon Sensitizasyon/ABPA Bronşit	
Staph a enfeksiyonu	Var	Yok
Burkholderia c enfeksiyonu	Var	Yok
Alevlenme sayısı > 1/ son 3 ayda	Evet	Hayır
IV antibiyotik kullanım sayısı (son 12 ayda)	<2	>2
Hastane yatışı	Var	Yok
USOT	Var	Yok
NIMV	Var	Yok
Oral kortikosteroid	Var	Yok
Pankreas Yeterliliği	Var	Yok
DM	Var	Yok
CF-ABLE skoru	Pre	Post
French skoru	Pre	Post
US CFF skoru	Pre	Post

EK-2 ETİK KURUL ONAYI



Tarih: 03/08/2023 11:33
Sayı: E.1696557.0001.04
000292312



0000292312.2

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
25.07.2023	2023/13	2023/13-19
Araştırma Numarası : GO 23/642		Değerlendirme Tarihi : 25.07.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Ebru DAMADOĞLU ile birlikte çalışacakları ve Dr. Amin Mokhtari MOGHANJOGHI'nin uzmanlık tezi olan, GO 23/642 kayıt numaralı "*Erişkin Kistik Fibrozis Hastaların İzleminde Aspergillus Enfeksiyonun Sıklığı, Klinik Özellikleri ve Hastalığın Prognozuyla İlişkisi*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2017 - 31 Ocak 2023 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 26 Temmuz 2023 - 26 Ekim 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

İZİNLİ Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN Başkan Vekili	İZİNLİ Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	İZİNLİ Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi
Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN Kurul Üyesi	Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi	Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	İZİNLİ Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ Kurul Üyesi
Doç. Dr. Betül ÇELEBİ SALTIK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	İZİNLİ Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Bureu Ersöz ALAN Kurul Üyesi	Av. Buket ÇINAR Kurul Üyesi		