GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA ÜST EKSTREMİTE EGZERSİZ KAPASİTESİ KAS OKSİJENİZASYONU DENGE VE FİZİKSEL AKTİVİTE SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI

Betül YOLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

EYLÜL 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Betül YOLERİ

21/09/2021

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA ÜST EKSTREMİTE EGZERSİZ KAPASİTESİ KAS OKSİJENİZASYONU DENGE VE FİZİKSEL AKTİVİTE SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Betül YOLERİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2021

ÖZET

Kistik Fibrozis (KF) çoğunlukla akciğerler olmak üzere bağırsaklar, pankreas, karaciğer ve böbrekleri etkileyen genetik bir hastalıktır. Egzersiz intoleransı, kas zayıflığı, mitokondriyal etkilenim ve fosfokreatin metabolizması yavaşlığı yaygındır, fakat çocuk hastalarda ekstrapulmoner etkilenimler yeteri kadar araştırılmamıştır. Çalışmamızın amacı KF hastalarının solunum fonksiyonları (spirometre), fonksiyonel egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme testi (6-DYT), Pegboard ve Ring testi (6-PBRT)), solunum kas kuvveti (MİP, MEP) (ağız basınç ölçüm cihazı) ve enduransı (artan eşik yükleme testi), kas kuvveti (dinamometre), kas oksijenizasyonu (Moxy® monitör), denge (Biodex-Biosway® Balance System, Y denge testi), fiziksel aktivite seviyesi (metabolik holter) ve yaşam kalitesinin (Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi (CFQ-R)) sağlıklılarla karşılaştırılmasıydı. 28 KF hastası ve 23 sağlıklı karşılaştırıldı. Hastaların $\%FEV_1$, %FVC, %PEF, $\%FEF_{\%25-75}$, MİP, kas kuvveti (%), CFQ-R ölçeği (6-13 yaş) fiziksel işlevsellik, tedavi yükü ve solunum bulguları; (14 yaş üzeri) tedavi yükü puanı istatistiksel ($p<0,05$), 6-DYT mesafesi klinik anlamlı olarak ($p>0,05$) sağlıklılardan daha azdı. Hastaların 6-DYT sırasındaki quadriseps femoris (QF) kas oksijen saturasyonu (SmO_{2min}) istatistiksel anlamlı olarak daha az, hemoglobin miktarı ($Thb_{min,maks,top}$); deltoid kası istirahat THb ve 6-PBRT sırasındaki ΔTHb ise sağlıklılardan daha yüksekti ($p<0,05$). Gruplarda MEP, solunum kas enduransı, 6-PBRT halka sayısı, QF ve deltoid kası istirahat SmO_2, statik postüral stabilite indeksleri ve dinamik postüral stabilite puanları, fiziksel aktivite parametreleri benzerdi ($p>0.05$). Çocuk KF hastalarında alt ektremite fonksiyonel egzersiz kapasitesi klinik olarak, inspiratuar, QF ve deltoid kas kuvveti azalmış; solunum fonksiyonları, 6-13 yaş hastalarda yaşam kalitesi fiziksel işlevsellik, solunum bulguları ve tedavi yükü; 14 yaş üzeri hastalarda ise tedavi yükü yaşam kalitesi boyutları kötüleşmiştir. Hasta ve sağlıklı çocukların çoğunluğu fiziksel olarak inaktifti. Hastaların üst ekstremite egzersiz kapasitesi, ekspiratuar kas kuvveti, solunum kas enduransı, statik ve dinamik dengesi korunmuştu. Hastaların alt ektremite submaksimal aktivite sırasındaki kas oksjien saturasyonu azalmış, alt ve üst ekstremite hemoglobin seviyesi ise daha az azaldı. Çocuk KF hastaları en erken dönemde rehabilitasyon ihtiyaçları açısından değerlendirilmelidir ve kardiyopulmoner rehabilitasyon programlarına dahil edilmelidirler. Kistik fibrozis hastası çocuklarda üst ekstremite egzersiz kapasitesini azaltan etkenler ve egzersiz eğitiminin kas oksijen metabolizması üzerine etkileri araştırılmalıdır.

Bilim kodu : 1024
Anahtar Kelimeler : Kistik fibrozis, Üst ekstremite egzersiz kapasitesi, Kas oksijenizasyonu, Denge, Fiziksel aktivite
Sayfa adedi : 144
Danışman : Prof. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ

INVESTIGATION OF UPPER EXTREMITY EXERCISE CAPACITY MUSCLE OXYGENIZATION BALANCE AND PHYSICAL ACTIVITY LEVEL IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

(M.Sc.Thesis)

Betül YOLERİ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

September 2021

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is a genetic disease that mostly affects the lungs, but also intestines, pancreas, liver and kidneys. Exercise intolerance, muscle weakness, mitochondrial involvement, and slow phosphocreatine metabolism are common, but extrapulmonary impairments in pediatric patients have not been adequately studied, yet. To compare respiratory functions (spirometer), functional exercise capacity (6-minute walking test (6-MWT), Pegboard and Ring test (6-PBRT), respiratory muscle strength (MIP, MEP) (mouth pressure device) and endurance (threshold loading test), peripheral muscle strength (dynamometer), muscle oxygenation (Moxy® monitor), static and dynamic balance (Biodex Biosway® Balance System, Y balance test), physical activity level (metabolic holter) and quality of life (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R)) in patients and healthy subjects was aimed. 28 patients and 23 healthy were compared. $\%FEV_1$, %FVC, %PEF, $\%FEF_{25-75\%}$, MIP, muscle strength (%),CFQ-R subscales physical functionality, treatment burden and respiratory findings (6-13 years), the treatment burden score in patients (over 14 years) in scale was statistically ($p<0.05$), 6-MWT distance was clinically significantly ($p>0.05$) decreased in patients. Quadriceps femoris (QF) muscle oxygen saturation (SmO_{2min}), hemoglobin level ($Thb_{min,max,top}$) during 6-MWT was statistically significantly lower, deltoid muscle THb at rest and ΔTHb during 6-PBRT were higher ($p<0.05$) in patients compared with controls. MEP, respiratory muscle endurance, 6-PBRT total ring count, QF and deltoid muscle resting SmO_2, static postural stability indices and dynamic postural stability scores, physical activity parameter's score were similar in the groups ($p>0.05$). Lower extremity functional exercise capacity is clinically decreased, inspiratory, QF and deltoid muscle strength are decreased; respiratory functions, quality of life, physical functionality, respiratory symptoms and treatment burden sub-dimensions in patients aged 6-13 years and treatment burden sub-dimensions in patients over 14 years of age deteriorated in pediatric CF patients. The majority of patient and healthy children are physically inactive. Upper extremity exercise capacity, expiratory muscle strength, respiratory muscle endurance, static and dynamic balance of the patients are preserved. Lower extremity muscle oxygen saturation during submaximal activity is decreased, and lower and upper extremities hemoglobin are decreased less in patient. Pediatric CF patients should be evaluated for rehabilitation needs at the earliest and should be included in cardiopulmonary rehabilitation programs. Factors that decrease upper extremity exercise capacity and the effects of exercise training on muscle oxygen metabolism should be investigated in children with CF.

Science code : 1024
Keywords : Cystic fibrosis, Upper extremity exercise capacity, Muscle oxygenation, Balance, Physical activity
Page number : 144
Supervisor : Prof. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, içeriğinin düzenlenmesi ve sonuçların yorumlanmasında akademik bilgi ve deneyimleri ile tezime büyük katkıda bulunan, lisans hayatımın başından beri hem akademisyen hem de klinisyen kimliğiyle örnek aldığım, lisansüstü eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında da bilimsel ve manevi desteğini hissettiğim çok kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ'ye,

Tezimin veri toplama aşamasında hastaların yönlendirilmesi ve takiplerinin yapılmasında, tez içeriğinin düzenlenmesinde destekleri için Prof. Dr. Ayşe Tana ASLAN'a ve Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU'na,

Tezimin tamamlanmasında büyük desteği olan sevgili çocuklara ve değerli ailelerine,

Bu süreçte desteğini hep hissettiğim canım dostum Arş. Gör. Gülsüm SERTTAŞ'a, yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Ece BAYTOK'a, Arş. Gör. Şeyma MUTLU'ya ve Arş. Gör. Fidan YILMAZ'A ve sevgili öğrencilerime,

Tüm eğitim-öğretim hayatım boyunca yanımda olan, en büyük desteği ve motivasyonu sağlayan, evlatları olmaktan gurur duyduğum, gururlandırmayı umduğum canım annem Güler YOLERİ'ye ve canım babam Ahmet Yılmaz YOLERİ'ye,

Bu süreçte desteklerini esirgemeyen canım kardeşlerim Yasemin YOLERİ, Elif YOLERİ ve Yunus Emre YOLERİ'ye,

Yüksek lisans eğitimim boyunca BİDEB 2210-A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans bursiyeri olmaktan onur duyduğum TÜBİTAK'a destekleri için sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR v

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELER LİSTESİ xi

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xiv

RESİMLERİN LİSTESİ xv

SİMGELER VE KISALTMALAR xvi

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Tanımı 5

2.2. Epidemiyoloji 5

2.3. Patofizyoloji 6

2.3.1. Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini ve genetik mutasyonlar. 6

2.3.2. Akciğer hastalığının patofizyolojisi 7

2.4. Kistik Fibrozis Fenotiplerinin Sınıflandırılması 8

2.4.1. Ağır fenotip 8

2.4.2. Hafif fenotip 8

2.5. Klinik Bulgu ve Belirtiler 9

2.5.1. Solunum sistemi 9

2.5.2. Gastrointestinal sistem 11

2.5.3. Endokrin sistem 13

2.5.4. Malnütrisyon 14

Sayfa

2.5.5. Anemi 14
2.6. Tanı 15
2.6.1. Kistik fibroziste tanı kriterleri 16
2.6.2. Prenatal ve erken tanı 16
2.6.3. Yenidoğan tarama programı 17
2.6.4. Pediatrik yaşta tanı 17
2.6.5. Ergenlik ve yetişkin dönemde tanı 18
2.6.6. Tanıya yardımcı testler 18
2.7. Prognoz 20
2.8. Tedavi 21
2.8.1. İlaç tedavisi 21
2.8.2. Cerrahi tedavi 23
2.8.3. Gen tedavisi 24
2.8.4. Enfeksiyonlardan koruyucu tedavi 25
2.8.5. Pankreas yetmezliği tedavisi 25
2.8.6. Beslenme desteği 25
2.8.7. Kistik fibrozis ve pulmoner rehabilitasyon 25
2.9. Kistik Fibrozis ve Pulmoner Rehabilitasyon Gerekçeleri 34
2.9.1. Kistik fibrozis ve solunum fonksiyonları 34
2.9.2. Kistik fibrozis ve egzersiz kapasitesi 35
2.9.3. Kistik fibrozis ve solunum kas kuvveti ve enduransı 37
2.9.4. Kistik fibrozis ve periferik kas kuvveti 38
2.9.5. Kistik fibrozis ve kas oksijenizasyonu 39
2.9.6. Kistik fibrozis ve postüral stabilite ve denge 39
2.9.7. Kistik fibrozis ve fiziksel aktivite 40
2.9.8. Kistik fibrozis ve yaşam kalitesi 41

Sayfa

3. GEREÇ VE YÖNTEM 43
3.1. Bireyler 43
3.1.1. Hastaların içleme ölçütleri 43
3.1.2. Hastaların dışlama ölçütleri 43
3.1.3. Sağlıklıların içleme ölçütleri 44
3.1.4. Sağlıklıların dışlama ölçütleri 44
3.2. Yöntem 44
3.2.1. Çalışma tasarımı 44
3.2.2. Bireylerin değerlendirilmesi 45
3.2.3. Semptomların değerlendirilmesi 45
3.2.4. Solunum fonksiyon testi 45
3.2.5. Fonksiyonel egzersiz kapasitesi 46
3.2.6. Üst ekstremite egzersiz kapasitesi 48
3.2.7. Solunum kas kuvveti 49
3.2.8. Solunum kas enduransı 51
3.2.9. Periferik kas kuvveti 52
3.2.10. Kas oksijenizasyonu 53
3.2.11. Statik denge (Postüral stabilite) 54
3.2.12. Dinamik denge (Postüral stabilite) 55
3.2.13. Fiziksel aktivite seviyesi 56
3.2.14. Yaşam kalitesi 57
3.2.15. Nefes darlığı ve yorgunluk 59
3.3. İstatistiksel Analiz 59
4. BULGULAR 61
5. TARTIŞMA 87
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 105

Sayfa

KAYNAKLAR 111

EKLER 133

EK-1. Etik Kurul Onayı 134

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 137

EK-3. Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis (CFQ-R) izni 142

ÖZGEÇMİŞ 143

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. Kistik fibroziste tanı kriterleri 16

Çizelge 3.1. Li ve arkadaşlarının 6-DYT mesafesinin hesaplanması için referans eşitliği. 47

Çizelge 3.2. Domenech-Clar ve arkadaşlarının solunum kas kuvveti eşitliği 50

Çizelge 3.3. Woszezenki ve arkadaşlarının inspiratuar kas enduransı referans eşitliği . 51

Çizelge 4.1. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların demografik özelliklerinin karşılaştırılması 62

Çizelge 4.2. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların cinsiyetlerinin karşılaştırılması 62

Çizelge 4.3. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların boy Z skoruna göre sınıflandırmalarının karşılaştırılması 62

Çizelge 4.4. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların vücut ağırlığı Z skoruna göre sınıflandırmalarının karşılaştırılması 63

Çizelge 4.5. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların vücut kütle indeksi Z skoruna göre sınıflandırmalarının karşılaştırılması 63

Çizelge 4.6. Kistik fibrozis hastası çocukların ter klorür konsantrasyonları 63

Çizelge 4.7. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların eğitim seviyelerinin karşılaştırılması 64

Çizelge 4.8. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ailelerinde akraba evliliği öyküsü 64

Çizelge 4.9. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ailelerinin çalışma oranlarının karşılaştırılması 64

Çizelge 4.10. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların anne-babalarının eğitim seviyelerinin karşılaştırılması 65

Çizelge 4.11. Kistik fibrozis hastası çocuk ve sağlıklı çocukların evde yaşayan toplam birey, kardeş ve KF hastası kardeş sayılarının karşılaştırılması.. 65

Çizelge 4.12. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların prenatal ve pasif sigara maruziyet oranlarının karşılaştırılması 66

Çizelge 4.13. Kistik fibrozis hastası çocukların tanı yaşı 66

Çizelge 4.14. Kistik fibrozis hastası çocukların şikayetlerinin başlama zamanı 66

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.15. Kistik fibrozis hastası çocukların özgeçmişleri 67

Çizelge 4.16. Kistik fibrozis hastası çocukların kullandıkları ilaçlar 67

Çizelge 4.17. Kistik fibrozis hastası çocukların KFTR gen mutasyon dağılımları 68

Çizelge 4.18. Kistik fibrozis hastası çocukların fenotip sınıflaması..... 68

Çizelge 4.19. Kistik fibrozis hastası çocukların Shwachman-Kulczycki skorları..... 69

Çizelge 4.20. Kistik fibrozis hastası çocukların Shwachman-Kulczycki skorlarına göre sınıflandırılması..... 69

Çizelge 4.21. Kistik fibrozis hastası çocuklarda kronik enfeksiyon ve kolonizasyon varlığı..... 69

Çizelge 4.22. Kistik fibrozis hastası çocuklarda bozulmuş açlık glukozu, pankreatik yetmezlik ve karaciğer hastalığı varlığı..... 70

Çizelge 4.23. Kistik fibrozis hastası çocukların son bir yılda hastanede yatış ve alevlenme sayıları 70

Çizelge 4.24. Kistik fibrozis hastası çocukların uyguladığı pulmoner rehabilitasyon modalitelerinin dağılımı 71

Çizelge 4.25. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların egzersiz alışkanlıklarının karşılaştırılması..... 71

Çizelge 4.26. Kistik fibrozis hastası çocukların belirti ve bulguları..... 72

Çizelge 4.27. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların istirahat ve efor dispne algılarının karşılaştırılması 72

Çizelge 4.28. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması..... 73

Çizelge 4.29. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların 6-DYT istirahat vital bulguları, test sonu fark değerleri ve toplam mesafenin karşılaştırılması..... 74

Çizelge 4.30. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların 6-PBRT istirahat vital bulguları, test sonu fark değerleri ve toplam halka sayılarının karşılaştırılması..... 75

Çizelge 4.31. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması 76

Çizelge 4.32. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların solunum kas enduransı ve solunum kas enduransı testi fark değerlerinin karşılaştırılması..... 77

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.33. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması 78

Çizelge 4.34. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların istirahatte, 6-DYT sırasında ve toparlanmada ölçülen kas oksijen saturasyonu, toplam hemoglobin seviyesi ve fark değerlerinin karşılaştırılması 79

Çizelge 4.35. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların istirahatte, 6-PBRT sırasında ve toparlanmada ölçülen kas oksijen saturasyonu, toplam hemoglobin seviyesi ve fark değerlerinin karşılaştırılması 80

Çizelge 4.36. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların gözler açık ve kapalı, yumuşak ve sert zeminde statik postüral stabilite indekslerinin karşılaştırılması 81

Çizelge 4.37. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların dinamik postüral stabilite puanlarının karşılaştırılması 82

Çizelge 4.38. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması 83

Çizelge 4.39. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların günlük adım sayısına göre fiziksel aktivite seviyesi sınıflamasının karşılaştırılması 83

Çizelge 4.40. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ortalama MET'e göre fiziksel aktivite seviyesi sınıflamasının karşılaştırılması 84

Çizelge 4.41. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi puanlarının karşılaştırılması 85

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Yenidoğanda kistik fibrozis tanısı için izlenmesi gereken algoritma 15

Şekil 2.2. Yenidoğan tarama programında izlenen algoritma..... 18

Şekil 4.1. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların dağılımı..... 61

Şekil 4.2. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ölçülen ve beklenenin yüzdesi 6-DYT değerlerinin karşılaştırılması..... 74

Şekil 4.3. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların 6-PBRT toplam halka sayılarının karşılaştırılması..... 76

Şekil 4.4. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların MİP ve MEP değerlerinin karşılaştırılması 77

Şekil 4.5. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ölçülen ve beklenenin yüzdesi solunum kas enduransı değerlerinin karşılaştırılması 78

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 3.1. Solunum fonksiyon testi 46

Resim 3.2. Quadriseps femoris üzerine "Moxy®" monitör yerleşimi-Altı dakika yürüme testi..... 48

Resim 3.3. Deltoid üzerine "Moxy®" monitör yerleşimi-Altı dakika Pegboard ve Ring testi 49

Resim 3.4. Solunum kas kuvveti değerlendirmesi..... 50

Resim 3.5. Solunum kas enduransı değerlendirmesi 52

Resim 3.6. Periferik kas kuvveti değerlendirmesi 53

Resim 3.7. Kas oksijenizasyonu değerlendirmesi..... 54

Resim 3.8. Statik denge (Postüral stabilite) değerlendirmesi 55

Resim 3.9. Dinamik denge (Postüral stabilite) değerlendirmesi..... 56

Resim 3.10. Fiziksel aktivite seviyesi değerlendirmesi 57

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
%95CI	%95 Güven Aralığı
<	Küçük
>	Büyük
≤	Küçük eşit
≥	Büyük eşit
cm	Santimetre
cmH_2O	Santimetre su
dk	Dakika
dL	Desilitre
g	Gram
g/m^2	Gram/Metrekare
Hz	Hertz
IQR	Çeyrekler Arası Aralık
kg	Kilogram
kg/m^2	Kilogram/Metrekare
L	Litre
m	Metre
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mmol/L	Millimol/Litre
n	Birey Sayısı
N	Newton
ng/ml	Nanogram/Mililitre
p	İstatistiksel Yanılma Olasılığı
sn	Saniye
x	Aritmetik Ortalama

Simgeler	Açıklamalar
X±SS	Ortalama±Standart Sapma
Δ	Test Bitiş ve Başlangıç Fark Değerleri

Kısaltmalar	Açıklamalar
6-DYT	Altı dakika yürüme testi
6-PBRT	Altı dakika Pegboard ve Ring Testi
ATS	American Thoracic Society (AmerikanToraksDerneği)
CFSPID	Kistik fibrozis taraması pozitif, kesin olmayan tanı
Cl	Klor
COVID-19	Koronavirüs hastalığı
CRMS	Kistik fibrozis transmembran regülatör protein ile ilişkili metabolik sendrom
DKB	Diyastolik kan basıncı
ERS	European Respiratory Society (Avrupa Solunum Derneği)
$FEF_{\%25-75}$	Force Expiratory Flow of 25-75% (Zorlu Ekspirasyon Ortası Akım Hızı)
FEV_1	Force Expiratory Volume In The First Second (Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi)
FEV_1/FVC	Force Expiratory Volume In The First Second/Force Vital Capacity (Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacminin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı)
FVC	Force Vital Capacity (Zorlu Vital Kapasite)
IL	İnterlökin
IRT	İmmun reaktif tripsonejen
KF	Kistik fibrozis
KFTR	Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini
KH	Kalp hızı
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPET	Kardiyopulmoner egzersiz testi
M. Borg	Modifiye Borg ölçeği
MEP	Maximal Expiratory Pressure (Maksimal Ekspiratuar Basınç)
MET	Metabolik eş değer
MİP	Maximal Inspiratory Pressure (Maksimal İnspiratuar Basınç)

Kısaltmalar	Açıklamalar
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MVCC	Mutation of varying clinical consequence (Değişken klinik sonuç mutasyonları)
Na	Sodyum
Ort	Ortalama
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PEF	Peak Expiratory Flow (Tepe Ekspiratuar Akım Hızı)
PEP	Pozitif ekspiratuar basınç
QF	Quadriseps femoris
S. aureus	Staphylococcus aureus
SD	Standart deviasyon
SF	Solunum frekansı
SKB	Sistolik kan basıncı
SmO_2	Kas oksijen saturasyonu
$SmO_{2istirahat}$	İstirahat kas oksijen saturasyonu
SmO_{2max}	Test sırasındaki maksimum kas oksijen saturasyonu
SmO_{2min}	Test sırasındaki minumum kas oksijen saturasyonu
SmO_{2ort}	Test sırasındaki ortalama kas oksijen saturasyonu
$SmO_{2ort-max}$	Test sırasındaki maksimum ortalama kas oksijen saturasyonu
$SmO_{2ort-min}$	Test sırasındaki minumum ortalama kas oksijen saturasyonu
SmO_{2top}	Toparlanma kas oksijen saturasyonu
$SmO_{2top-ort}$	Toparlanma ortalama kas oksijen saturasyonu
SpO_2	Peripheral Oxygen Saturation (Pulse Oksimetre ile Ölçülen Oksijen Saturasyonu)
SPSS	Statistical Package for The Social Sciences (İstatistiksel Analiz Programı)
SS	Standart sapma
THb	Toplam hemoglobin seviyesi
$THb_{istirahat}$	İstirahat toplam hemoglobin seviyesi
THb_{max}	Test sırasındaki maksimum toplam hemoglobin seviyesi
THb_{min}	Test sırasındaki minumum toplam hemoglobin seviyesi
THb_{top}	Toparlanma toplam hemoglobin seviyesi
VCO_2	Karbondioksit tüketimi

Kısaltmalar	Açıklamalar
VE	Dakika ventilasyonu
VE_{max}	Maksimum dakika ventilayonu
VKİ	Vücut kütle indeksi
VO_2	Oksijen tüketimi
VO_{2max}	Zirve oksijen tüketimi

1. GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF), kistik fibrozis transmembran regülatör protein (KFTR) genindeki mutasyonlar sonucu oluşan, otozomal resesif, monogenetik bir hastalıktır [1]. En sık beyaz ırkta görülür ve görülme sıklığı 2.500-3.500 canlı doğumda birdir [2]. Ülkemizde 2015-2016'da insidans 3400 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir [3]. Kistik fibrozis hastalarında ortalama yaşam süresinin 40 yıldan fazla olduğu bildirilmiştir [4].

Kistik fibrozis hastalığının patofizyolojisinde KFTR gen mutasyonları, mukus ve glandüler epitelyum anormallikler, hava yolu savunma mekanizmasında bozulma, persistan inflamatuar süreç, akciğer enfeksiyonları, artmış nötrofil aktivitesi ve proteazların etkisi yer almaktadır [1]. Kistik fibrozis ilerleyici akciğer hastalığı, gastrointestinal malabsorbsiyonla sonuçlanan ekzokrin pankreas yetmezliği, yetersiz beslenmeye neden olan bağırsak anormallikleri, büyüme bozukluğu, sinüzit ve diyabet gibi çeşitli belirtilerle karakterizedir [5].

Kistik fibrozis hastalarında enfeksiyon, inflamasyon, mukus tıkaçları, beslenme sorunları, pulmoner alevlenme ve solunum yolu hastalıkları solunum fonksiyonlarını kötüleştirir. Havayolu direncinde artış, hava hapsi ve akım hızlarında azalma akciğer kapasitelerinin azalmasına neden olur [6]. Yapılan çalışmalar bu hastalarda zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV_1), zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacminin zorlu vital kapasiteye oranı (FEV_1/FVC), zorlu ekspirasyon ortası akım hızı ($FEF_{\%25-75}$) solunum fonksiyon testi parametrelerinde değerlerinde azalma olduğunu göstermiştir. Akciğer kapasiteleri KF hastalarında prognozu ve mortaliteyi belirleyen önemli etkenlerdendir [7-12]. Bu sebeple KF hastalarında solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir.

Kistik fibrozis hastalarında ventilasyon yetersizliği, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, intrapulmoner arteriyo-venöz şant, kardiyak kısıtlılık, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu değişmiş kas metabolizması ve kas anormallikleri, kas kuvvet kaybı, fiziksel kondisyon bozukluğu, yağsız vücut kütlesi, beslenme durumu, sedanter yaşam egzersiz kapasitesini azaltan etkenler arasındadır [13]. Yapılan çalışmalar KF hastalarında fonksiyonel ve maksimal egzersiz kapasitesinde azalma olduğunu göstermiştir fakat üst ekstremite egzersiz kapasitesi araştırılmamıştır [12, 14]. Kistik fibrozis hastalarında üst ektremite

periferik kas zayıflığı beklenmektedir [15]. Kas kuvvet kaybı egzersiz kapasitesinin belirleyicisidir [16] ve üst ekstremite egzersiz kapasitenin araştırılması önemlidir. Ayrıca egzersiz kapasitesi ölçümleri, KF hastası çocuklarda ve yetişkinlerde sağkalımı öngörmekte, fonksiyonel ve maksimal egzersiz kapasitesinin, tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirilmesini sağlamaktadır [17]. Bu nedenle KF hastalarında fonksiyonel egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi değerlidir.

Kistik fibrozis hastalarında diyafragma ve dış interkostal kasların atrofisi, dış interkostal kaslarda tip 1 lif oranında azalma, solunum iş yükünde artış, solunum kas enduransında azalma, solunum kası metaborefleksinin artışı, sitokinin salınımında artma, dispne artışı, algılanan efor derecesinde artma solunum kas zayıflığına neden olur [18]. Kistik fibrozis hastalarında solunum kas kuvveti ile ilgili yapılan çalışmaları sonuçları çelişkilidir [19-22] ve solunum kas enduransını araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır [23, 24]. Güvenilirliği ve geçerliliği yüksek ölçüm yöntemleri kullanılarak yapılan yeni araştırma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Kistik fibrozis hastalarında yağsız vücut kütlesindeki azalma, oksidatif stres, inaktivite, kortikosteroid kullanımı, egzersiz kapasitesindeki azalma periferik kas kuvvetinin azalmasının temel sebepleridir [25]. Yapılan çalışmalar bu hastalarda periferik kas kuvvetinin azaldığını göstermiştir. Periferik kas kuvveti KF hastası çocuklarda egzersiz kapasitesinin belirleyicisidir ve periferik kas kuvvetindeki azalma FEV_1'deki azalma ile ilişkilidir [16, 26]. Kistik fibrozis hastası çocuklarda periferik kas kuvvetinin objektif ölçüm yöntemleriyle değerlendirilmesi önemlidir.

Kistik fibrozis hastalarında mitokondriyal hasar, fosfokreatin metabolizması yavaşlığı, moleküllerin yeniden üretimi ve depoların tamamlanmasında anormallikler, aksiyon potansiyeli oluşumundaki anormallikler, istirahat ATP düzeyinde ve egzersiz sırasında ATP üretiminde azalma oksijen metabolizmasının hücresel düzeyde araştırılma ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Kistik fibrozis hastalarında kas oksijenizasyonunu değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır [16, 27]. Yapılan çalışmalar bu hastalarda iskelet kasının oksidatif kapasitesinin azaldığını göstermiştir. Güvenilirlik ve geçerliliği yüksek objektif ölçüm yöntemleriyle yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

İstirahat solunum yükünün artmasına bağlı olarak gövdenin postüral stabiliteye katılım yeteneğinin kısıtlanması, denge üzerinde önemli etkiye sahip kor kaslarından biri olan diyafragmanın zayıflığı, periferik kas güçsüzlüğü ve sistemik inflamasyon KOAH hastalarında postüral stabilite ve dengenin etkilenmesine yol açar ve düşme riskini arttırır [28-31]. Bu belirtiler KF hastalarında da vardır ve bu hastaların da postüral stabilite ve denge problemleri yaşayabileceği düşünülebilir. Ayrıca KF hastası çocuklarda sık görülen kifoz, skolyoz ve pes planus gibi postür problemleri dinamik dengeyi etkiler.Kistik fibrozis hastalarında postüral stabiliteyi araştıran çalışma sayısı sınırlıdır [32]. Yapılan çalışmalar KF hastalarında statik ve dinamik postüral stabilite yeteneğinin azaldığını göstermektedir [33]. Kistik fibrozis hastalarında postüral stabilitenin güvenilirlik ve geçerliliği yüksek objektif ölçüm yöntemleriyle değerlendirilmesi önemlidir.

Kistik fibrozis hastalarında azalmış egzersiz kapasitesi, bozulmuş akciğer fonksiyonları, azalmış periferik ve solunum kas kuvveti ve beslenme alışkanlıklarındaki kötüleşme fiziksel aktivite seviyesini azaltır [34]. Yapılan çalışmalarda KF hastalarında fiziksel aktivite seviyesinin azaldığı gösterilmiştir [35]. Fiziksel aktivite bu hastalarda havayolu temizliğini kolaylaştırarak mukus hidrasyonu, mukus klirensi ve iyon kanalı fonksiyonunda artış sağlar ayrıca aerobik kapasitede, aktivite seviyesinde, yaşam kalitesinde, yağsız vücut kütlesinde, akciğer kapasitelerinde ve periferik kas kuvvetinde artışa neden olarak mortalitenin azalmasında etkilidir [36]. Kistik fibrozis hastalarında fiziksel aktivite seviyesinin değerlendirilmesi önemlidir.

Yaş, semptom şiddeti, akciğer fonksiyonu, anksiyete düzeyleri ve hastaneye yatış sıklığı gibi birçok farklı klinik ve psikolojik değişkenler, KF hastalarının yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Kistik fibrozis hastası çocuk ve adölesanlarda yorgunluk, kuvvet kaybı ve enfeksiyonlara yatkınlık kişilerin kendilerini sosyal ortamlardan izole etmesine neden olur ve hareketsizliğe yol açar, yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkiler. Bununla birlikte sekresyon atılımı, dispne ve alevlenme sıklığı gibi semptomların özellikle erişkin dönemde yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri vardır [37]. Kistik fibrozis hastalarında sağkalımın artmasıyla semptom ve bulgulardaki şiddetlenme yaşam kalitesinin değerlendirilmesini gerektirir. Bu hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi önemlidir.

Literatürde KF hastalarında solunum fonksiyonları, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, solunum kas kuvveti ve enduransı, periferik kas kuvveti, kas oksijenizasyonu, denge,

fiziksel aktivite seviyesi ve yaşam kalitesini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır fakat üst ekstremite egzersiz kapasitesi araştırılmamıştır.

Bu çalışmanın ana amacı KF hastalarında üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu denge ve fiziksel aktivite seviyesinin güvenilirliği ve geçerliliği yüksek değerlendirme yöntemleriyle değerlendirilmesi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır. Çalışmanın ikincil amacı ise KF hastalarında solunum fonksiyonları, periferik ve solunum kas kuvveti, solunum kas enduransı ve yaşam kalitesinin güvenilirliği ve geçerliliği yüksek değerlendirme yöntemleriyle değerlendirilmesi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır. Çalışmamızın sonucunda elde edilecek bilgiler klinik uygulamalar ve farklı yöntemlerin kullanıldığı ileri çalışmalar için yön gösterici olacaktır.

Çalışmanın hipotezi

Birincil amaç için hipotezler

H_0: Kistik fibrozis hastaları ve sağlıklı kontrollerin üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu, denge ve fiziksel aktivite seviyeleri arasında fark yoktur.

H_1: Kistik fibrozis hastaları ve sağlıklı kontrollerin üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu, denge ve fiziksel aktivite seviyeleri arasında fark vardır.

İkincil amaç için hipotezler

H_0: Kistik fibrozis hastaları ve sağlıklı kontrollerin solunum fonksiyonları, solunum ve periferik kas kuvveti, solunum kas enduransı, yaşam kalitesi arasında fark yoktur.

H_1: Kistik fibrozis hastaları ve sağlıklı kontrollerin solunum fonksiyonları, solunum ve periferik kas kuvveti, solunum kas enduransı, yaşam kalitesi arasında fark vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımı

Kistik fibrozis, KFTR genindeki mutasyonlar sonucu oluşan, otozomal resesif, monogenetik bir hastalıktır. Gen defekti ilk olarak 25 yıl önce tanımlanmıştır [1]. Kistik fibrozis mutasyon veri tabanında tanımlı 2100'den fazla KFTR varyantı olduğu bilinmektedir [38]. Kistik fibrozis ilerleyici akciğer hastalığı, gastrointestinal malabsorbsiyonla sonuçlanan ekzokrin pankreas yetmezliği, yetersiz beslenmeye neden olan bağırsak anormallikleri, büyüme bozukluğu, sinüzit ve diyabet gibi çeşitli belirtilerle karakterizedir [1, 5].

2.2. Epidemiyoloji

En sık beyaz ırkta görülür ve görülme sıklığı 2.500-3.500 canlı doğumda birdir. Beyaz ırkta 20 kişiden biri taşıyıcıdır. Hastalık insidansı ırk ve etnik kökene göre değişiklik gösterir. Kuzey Avrupa kökenli kişilerde 3000 canlı doğumda bir görülürken, İrlanda, 1.400 canlı doğumda 10 ile en yüksek insidansa sahiptir. 4000-10.000 Latin Amerikalıdan birinde, 15.000-20.000 Afrikalı Amerikalıdan birinde KF vardır ve Asya kökenli insanlarda insidans düşüktür [2, 39]. Ülkemizde 2015-2016'da insidans 3400 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir [3]. 2018 yılında 23 merkezin dahil olduğu Türkiye Ulusal KF Kayıt Sisteminde KF tanısı ile sisteme kayıt olan 1488 hasta olduğu görülmektedir [40]. Avrupa Kistik Fibrozis Derneği Hasta Kayıt Sistemi incelendiğinde ise 2018 yılında Türkiye'de KF tanısı ile sisteme kayıt edilen toplam 1797 hasta bulunmaktadır [41].

Kistik fibrozis hastalarında ortalama yaşam süresinin 40 yıldan fazla olduğu bildirilmiştir [4]. Prenatal tanı, yenidoğan taraması ve yeni tedavi algoritmaları hastalığın insidansını ve prevalansını azaltmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri KF Vakfı'nın (CF Foundation) yıllık istatistiklerine göre KF hastalarının son 10 yılda beklenen yaşam süresi belirgin olarak uzamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013-2017 yılları arasında doğan bebeklerin beklenen yaşam süresinin 44 yıl ve daha fazla Avrupa ülkelerinde son 15 yılda doğan KF hastalarında öngörülen medyan yaşam süresinin 50 yaşın üzerinde olduğu

belirtilmektedir [42]. Türkiye'de ise 2018 yılı verilerine göre hastaların %9,4'ünün 18 yaş ve üzerinde en büyük hastanın ise 42 yaşında olduğu bildirilmiştir [40].

2.3. Patofizyoloji

2.3.1. Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini ve genetik mutasyonlar

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini elektrokimyasal gradiyent ile anyonların membrandan taşınmasını sağlayan kanalı oluşturur [43]. Bu protein akciğer, pankreas, ter bezleri ve bağırsak gibi birçok ekzokrin bezde iyon transportunun düzenlenmesi, immün yanıt, hava yolu düz kas hücrelerinde kalsiyum salınımının düzenlenmesinde görevlidir [44]. Klor (Cl) iyon transportunun bozulması malnütrisyon ve bozulmuş akciğer fonksiyonlarına sebep olur. İmmün yanıtta bozulma, hava yolu duyarlılığı KFTR defekti sonucu görülebilecek diğer klinik bulgulardır [45, 46].

Kistik fibrozise neden olan 7 sınıf gen mutasyonu vardır [47, 48].

Sınıf 1: Mesajcı ribonükleik asitin (mRNA) işlevinin bozulması ile KFTR proteini yapılamaz. G542X, R553X, W1282X bu grup mutasyonların örneklerindendir.

Sınıf 2: Protein sentezi normaldir. Protein olgunlaşamaz ve bozuk protein hücre membranına taşınamaz. En yaygın KFTR geni aleli olan F508del mutasyonu bu sınıftadır.

Sınıf 3: ATP ve/veya fosforilasyonda oluşan problem sonucu gelişen mutasyonlar nedeniyle Cl iyon kanalının işlevi bozulur. Proteinin üretimi ve hücre içinde taşınması normaldir ancak protein düzgün çalışamaz. Bu grup mutasyonlara G551D varyantı örnek verilebilir.

Sınıf 4: Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini plazma membranına doğru bir şekilde gönderilir fakat KFTR protein gözeneğinde fiziksel bir değişiklik sonucu azalmış klor taşınması oluşur veya kanalın açık kalma süresi etkilenir. R117H, D1152H mutasyonları bu sınıftadır.

Sınıf 5: Gen ekleme hatası nedeniyle KFTR üretimi azalır ve alternatif birleştirme, işlevsel olmayan bir dizi gen transkriptiyle sonuçlanır.

Sınıf 6: Kistik fibrozis transmembran regülatör proteinin stabilitesi bozulmuştur.

Sınıf 7: Mesajcı ribonükleik asit sentezi yapılamaz. Dele 2,3 (21kb), 1717-1 G→A bu sınıf mutasyonlardandır.

2.3.2. Akciğer hastalığının patofizyolojisi

Kistik fibrozis hastalarında mukus ve glandüler epitel anormallikleri, hava yolu savunma mekanizmasında bozulma, persistan inflamatuar süreç, akciğer enfeksiyonları (*Pseudomonas aeruginosa (P.aeruginosa), Staphylococcus aureus (S. Aureus), Aspergillus* türleri), artmış nötrofil aktivitesi ve proteazların etkisi akciğer hastalığına neden olur [1].

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteinidefekti sonucu sodyumun (Na) emilimi artar, Cl absorpsiyonu bozulur. Hava yolu yüzeyinde oluşan dehidratasyon, siliyer fonksiyonları bozar ve mukus stazına neden olur. Sonuç olarak kronik bakteriyel enfeksiyonlar başlar [46, 49]. Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini epitelyal lüminal Na kanalı aktivitesini (ENaC) baskılar, fakat KF'de bu baskılanma olmadığından Na transportu artarak fazla su emilimine neden olur [50]. Ayrıca hücre yüzeyi ile mukus tabakası arasında bir müsin jel tabakası olan perisiliyer tabaka, üzerini örten mukusun ozmotik yoğunluğundan etkilenir. Yetersiz sıvı taşınmasında üstteki müsinler yoğun hale geldiğinden perisiliyer tabaka çöker ve mukosiliyer taşıma bozulur. Mukus tabakası epitel hücre yüzeyi ile doğrudan temas eder. Hareketsiz olan mukus plaklarına müsin hipersekresyonu plağı kalınlaştırır. Hava yolu obstrüksiyon artar [46, 49].

Solunum yolu sıvısındaki tuz miktarı bu sıvıdaki beta defensin, lizozim, laktoferrin gibi antibakteriyel koruyucu proteinlerin fonksiyonlarını düzenler. Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini defekti sonucu artan Na ve Cl miktarı koruyucu proteinlerin fonksiyonunu bozarak kronik bakteriyel enfeksiyona ve akciğer hastalığına neden olur (tuz fazlalığı hipotezi) [51].

Kistik fibrozis hastalarında enfeksiyondan bağımsız olarak bronkoalveoler lavaj sıvısında inflamatuar hücreler ve interlökin (IL) 8 artar anti-inflamatuar ürünler olan IL-10 ve lipoksinler azalır. IL-6 ve IL-8 gibi inflamasyon sitokinlerinde artış KF'de akciğer hastalığının önemli nedenidir [46, 52].

Kistik fibroziste konağın patojenlerle etkileşimi pulmoner hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde etkilidir. *Pseudomonas aeruginosa* ve *S. aureus* gibi bakteriyel patojenler nötrofil hücre dışı tuzaklarının oluşumunu uyarır ve akciğere kontrolsüz nötrofil girişine neden olur. Nötrofil hücre dışı tuzakları hava yolu salgılarının viskozitesini arttırır, biyofilm oluşumu ve kalıcılığını arttırarak akciğer hasarına neden olur [53].

2.4. Kistik Fibrozis Fenotiplerinin Sınıflandırılması

Kistik fibrozis fenotipleri hafif ve ağır olarak ikiye ayrılır.

2.4.1. Ağır fenotip

Sınıf 1, 2 ve 3 mutasyonlarında işlevsel bir KFTR oluşamadığı için bu mutasyonlara sahip hastalar ortalama olarak ağır fenotipe sahiptir. Ağır fenotipe sahip hastalarda ter klorür konsantrasyonları daha yüksek, tanı yaşı erken, akciğer ve pankreas etkilenimi daha fazladır [54, 55].

2.4.2. Hafif fenotip

Sınıf 4, 5 ve 6 mutasyonları olan bireyler KFTR fonksiyonunun az da olsa bulunması nedeniyle akciğer hastalığı ve pankreas yetmezliği açısından hafif fenotipe sahiptir. Hafif fenotipe sahip hastalarda hastalık genellikle daha hafif klinik bulgular ile seyretmekte, bu hastalar genellikle daha geç yaşlarda tanı almaktadır. Pankreas yetersizliği görülmeme oranı bu hastalarda daha yüksek ve ter klorür konsantrasyonları genellikle daha düşüktür [55, 56].

2.5. Klinik Bulgu ve Belirtiler

2.5.1. Solunum sistemi

Yenidoğan dönemi

Kistik fibrozis hastalarında yenidoğan döneminde öksürük, hışıltı, solunum sıkıntısı, takipne, retraksiyonlar, koyu yapışkan balgam, atelektazi, havalanma artışı ve pnömoniye ait bulgular görülmektedir [57].

Süt çocukluğu ve çocukluk dönemi

Üst solunum yolu

Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde üst solunum yolunda kronik rinosinüzit ve buna bağlı burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku alma duyusunda azalma ve sinüslerde dolgunluk, baş ağrısı, öksürük, kulaklarda dolgunluk hissi, ağızda kötü koku, yorgunluk, huzursuzluk, horlama, ağızdan nefes alma, burundan konuşma ve beslenme zorlukları görülmektedir. Hastalarda nazal polip ve eşlik eden alerjik bulgular, pansinüzit yaygın üst solunum yolu bulgularıdır. Kistik fibroziste üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar alt solunum yolundakiler ile aynıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonları alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur bu nedenle üst solunum yolu patolojileri önemle ele alınmalıdır [46, 58].

Alt solunum yolu

Akciğer tutulumu KF hastalarında yaygındır. Hastalarda en sık görülen bulgu öksürüktür. Tekrarlayan veya kronik öksürük başlangıçta kuru, giderek balgamlı hale gelir. Tekrarlayan hışıltı atakları, pnömoni, bronşektazi, atelektazi, çomak parmak oluşumu hastalarda görülebilen bulgulardır [59].

Adölesan ve yetişkin dönem

Adölesan ve yetişkin KF hastalarında tekrarlayan/kronik sinüzit, pansinüzit ve nazal polipler en sık görülen üst yolunum yolu bulgularıdır. Hastaların %1-15'inde alerjik bronkopulmoner aspergillozis görülmektedir. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve bronşektazi adölesan ve yetişkin hastalarda yaygındır [60, 61]. Kor pulmonale, solunum yetmezliği, hemoptizi, pnömotoraks gibi bulgular yetişkin KF hastalarında görülebilir [59].

Kolonizasyon ve enfeksiyona yol açan mikroorganizmalar

Kistik fibroziste görülen en önemli bulgulardan biri solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Üst ve alt hava yolu enfeksiyonlarına ve kolonizasyona en sık neden olan mikroorganizmalar *S. aureus, Haemophilus influenzae, P. aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia* komplekstir. Respiratuvar *sinsityal virus, influenza virus* ve *Aspergillus fumigatus*, non-tüberküloz mikobakteriler, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans* enfeksiyona ve kolonizasyona neden olan diğer patojenlerdir [62].

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa solunum yollarında hastalığa yol açan en önemli patojendir ve toprakta ve su ortamlarında kolayca bulunan bir organizmadır (41, 42). Bu nedenle hastaların genellikle başlangıçta patojeni çevrelerinden aldığı düşünülmektedir [63]. Bu enfeksiyonunun prevalansı yaşla birlikte artar [64]. Patojen hava yollarına bir kez yerleştikten sonra zamanla kronik enfeksiyona neden olur. Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu 12 ay boyunca balgam kültürlerinin %50'sinde patojene rastlanması ile tanımlanır (Leeds kriterleri). Mukoid suşun saptanması da enfeksiyonun kronikleştiğinin en önemli göstergesidir [65]. Kronik enfeksiyonu olan KF hastalarının akciğer fonksiyonları, radyolojik bulgular ve öksürük dahil semptom puanları kronik enfeksiyonu olmayanlardan daha kötüdür. Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan KF hastalarında son dönem akciğer hastalığı ve mortalite görülme oranları yüksektir. *Pseudomonas aeruginosa* biyofilm içinde üreyebilme yeteneği sayesinde antibiyotiklerin etkisinden ve akciğerdeki immün yanıttan korunmaktadır [66].

Staphylococcus aureus

Kistik fibrozis hastalarında *S. aureus* patojeni ile enfekte olma prevalansı %72,2'dir [67]. *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu olan hastalarda mortalite ve morbidite oranı yüksek değildir fakat enfeksiyonun neden olduğu hasar *P. aeruginosa* kolonizasyonunun oluşumunu kolaylaştırır. *Staphylococcus aureus* suşlarında rastlanan küçük koloni varyantları patojenin antibiyotiğe direncini arttırmakta ve solunum yolunda kalıcı hale getirmektedir. Hastalarda *S. aureus* kolonizasyonu varlığı dikkatle değerlendirilmeli ve rapor edilmelidir [68].

Haemophilus influenzae

Çocuk KF hastalarında sık rastlanan patojenlerden biri olan *Haemophilus influenzae* erişkin olgularda nadir görülür. Akciğer patolojisindeki rolü henüz net değildir [69].

Burkholderia cepacia kompleks ve diğer ilişkili bakteriler

Burkholderia cepacia kompleks, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans* KF hastalarında geç dönemde rastlanan patojenlerdir. *Burkholderia cepacia* kompleks grubunda bulunan patojenler hızla ilerleyen nekrotizan pnömoni ve ölümle karakterize "cepacia sendromu" gibi ciddi patolojilere neden olur [70]. Prevelansı değişiklik göstermekle birlikte %10'un altındadır. Antibiyotik direnci ve bulaş riski yüksek patojenlerdir. Medikal cihazlar, dezenfektanlar ve fizyoterapi için kullanılan bazı aletlerle *Burkholderia cepacia* kompleks kontaminasyonu salgınlara neden olabilmektedir [71].

2.5.2. Gastrointestinal sistem

Pankreas etkilenimi

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini ekspresyonu duktal epitelyum hücrelerde gerçekleşir. Genin fonksiyonunun olmaması, pankreas salgılarının su içeriğinin azalmasına ve pH'ın düşmesine neden olur. Lümen içeriğinin artan viskozitesi ve pankreas enzimlerinin varlığı kanalların tıkanmasına ve ilerleyici yıkımına, inflamasyona, kist oluşumuna ve fibrozise neden olur. Ekzokrin pankreas yetersizliği KF hastalarının yaklaşık

2/3’ünde doğumdan itibaren %20-25’inde ise yaşamın ilk birkaç yılında gelişir. Sık, hacimli, kötü kokulu, yağlı dışkı ile karakterize steatore ve malabsorpsiyon nedeniyle gelişen büyüme geriliği veya kilo alamama pankreas yetmezliğinin bulgularıdır. Duktal tıkaçlar akut veya tekrarlayan pankreatit ataklarına ve uzun vadede enzim sekresyonunun tamamen kaybına neden olabilir. Pankreatit, pankreas yetmezliği olanların yaklaşık %10’unda gelişir [72, 73]. Hastalarda pankreatik yetmezliğe bağlı yağda eriyen vitamin (A, D, E, K) eksikliklerine bağlı anemi, kanama diyatezi, ciltte döküntüler, rıkets ve keratokonjunktivit gibi göz komplikasyonları, hipoproteinemi ve ödem, gelişebilir. Pankreas fonksiyonu genellikle bebeklik döneminde korunur, ancak ileri yaşlarda parankimal progresif yıkım KF ile ilişkili diyabet olarak adlandırılan hastalığa yol açar [74, 75].

Gastrointestinal lümen tutulumu

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini sayesinde gerçekleşen bikarbonat sekresyonu mide asiditesinin korunması, intestinal mukus tabakasının genişlemesi ve hidrasyonu için gereklidir. Mekonyum ileus, KF hastası yenidoğanların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar. Mekonyum ileuslu bebeklerin %80-90’ında KF vardır. Vakaların %40’ında perforasyon veya jejunal ya da ileal atrezi mekonyum ileusla birlikte görülür [76].

Çocuklarda ve yetişkinlerde ince bağırsak obstrüksiyonu atakları görülebilir. Karın ağrısı ile başvuran KF hastalarında distal intestinal obstruksiyon sendromu düşünülmelidir. Kistik fibrozis hastalarında kabızlık ve/veya yetersiz beslenme nedeniyle rektal prolapsus nadiren görülür. Etkili pankreas enzim tedavisi almayan hastalarda sıktır [77].

Karaciğer etkilenimi

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini safra kanalının epitel hücrelerinde eksprese edilir ve safra asidinden bağımsız safra akışını düzenler. İleri derecede koyulaşmış ve kurumuş safra, multilobar biliyer siroz ve portal hipertansiyona kadar ilerleyen obstrüktif karaciğer hastalığına neden olabilir. Bu komplikasyonlar hastaların az bir kısmında görülür ancak nadir değildir. Şiddetli karaciğer hastalığı prevalansı ergenlik döneminde zirve yapar

ve hastaların yaklaşık %5'inde karaciğer nakli gerekebilir. Karaciğer hastalığının ilerlemesinde genetik mutasyonlar etkilidir [78].

2.5.3. Endokrin sistem

Kistik fibrozisle ilişkili diyabet

Kistik fibroziste diyabet ilerleyici pankreatik fibrozisin zamanla insulaya zarar vermesi sonucu oluşur ve en yaygın görülen endokrin sistem komplikasyonudur. Kistik fibrozise bağlı diyabetin tip 1 ve tip 2 diyabetten farklı özellikleri vardır. Kistik fibrozisle ilişkili diyabet azalmış insülin sekresyonundan kaynaklanır aynı zamanda özellikle akut pulmoner alevlenmeler sırasında kısmen insülin direncinden de kaynaklanır. Prevalans 10 yaşından sonra artmaya başlar ve yaşlı hastalarda bu oran %40-50'ye artar. Hipergliseminin kontrol altında olması pulmoner alevlenmeleri azaltır, akciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlatır. Kistik fibrozis ile ilişkili diyabet artan mortalite ile ilişkilidir. Diyabet veya prediyabetik durumları belirlemek için 10 yaşından itibaren oral glukoz tolerans testleri ile yıllık tarama önerilmektedir [73, 79].

Kas iskelet sistemi hastalıkları

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini kemik hücrelerinde eksprese edilir ve kemik metabolizması üzerindeki rolü göz ardı edilemez. Kistik fibrozis hastalarında sağkalımın iyileşmesine bağlı iskelet kas sistemi hastalıkları ortaya çıkmaktadır. Hastaların %10 ila %15'inde çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisinde düşük kemik mineral yoğunluğunun olduğu gösterilmiştir ve hastalar osteopeni, osteoporoz ve vertebral kırık riski altındadır. Geç dönemde bu oran %50'ye çıkmaktadır [80]. İskelet kas sistemi hastalıkları, yetersiz beslenme, düşük vücut kütle indeksi (VKİ), akciğer hastalığının şiddeti ve fiziksel inaktivite, düşük D vitamini emilimi, düşük K vitamini seviyeleri, steroid kullanımı, dolaşımdaki inflamatuar sitokinler gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir [81].

İnfertilite

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu KF hastası erkeklerin %90'ında vardır. Erkeklerin %95'den fazlası sperm iletim kusurları nedeniyle kısırdır. Kadın KF hastalarında yetersiz beslenme ve aşırı yapışkan servikal mukus üretimi nedeniyle doğurganlık azalmıştır [77].

Büyüme geriliği

Kistik fibrozis hastalarında pubertal büyüme atılımı, büyüme hızı ve büyüme hormonu salınımı azalmıştır. Boy kısalığı yetersiz beslenme ve hastalık şiddetiyle ilişkilidir [82]. Ayrıca KFTR'nin hipofizden büyüme hormonunun salgılanmasında rol oynadığı ve hastalarda düşük büyüme hızı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir [83].

2.5.4. Malnütrisyon

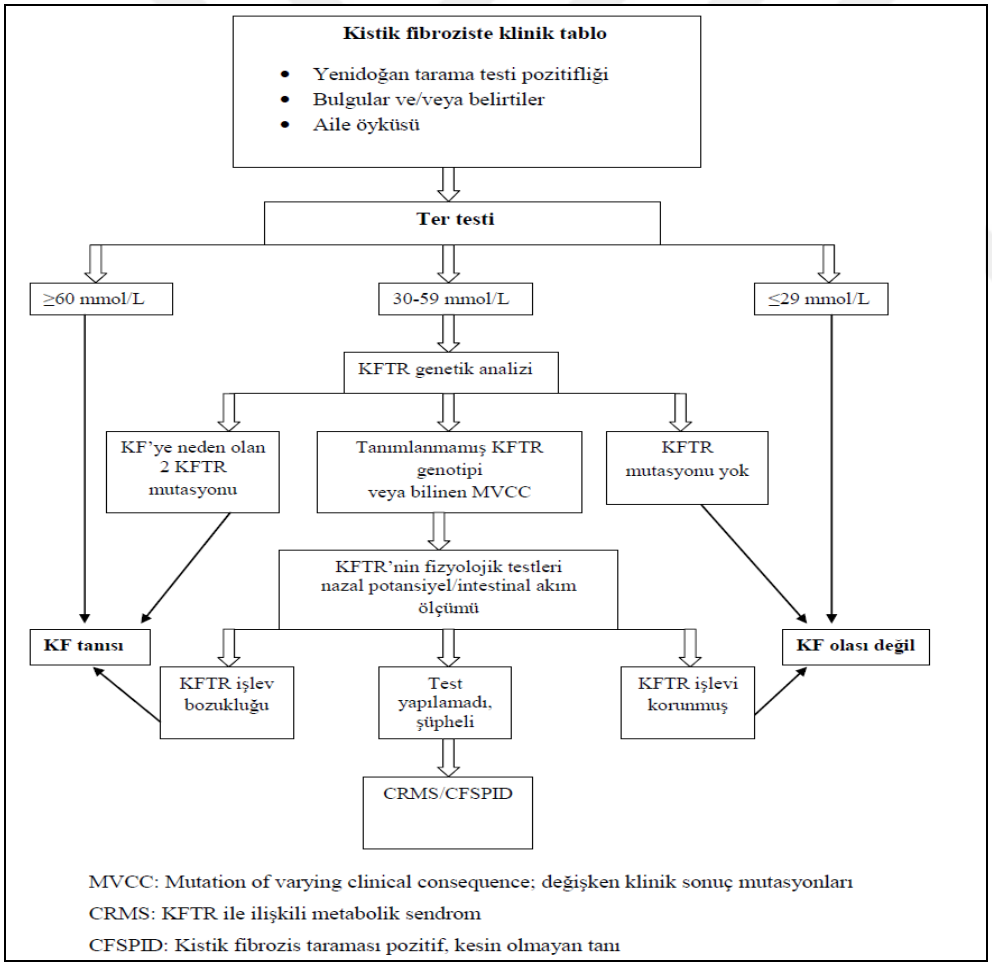
Kistik fibrozis hastalarında enerji dengesizliği, malabsorpsiyon, kronik infeksiyonlar, artmış metabolik hız, safra tuzlarının enterohepatik dolaşımında oluşan değişiklikler, antibiyotik kullanımı, gastroözofageal reflü, inatçı öksürük ve kronik psikososyal stresin neden olduğu anoreksi malnütrisyona neden olan etkenlerdir [84]. Hastalarda yaş ilerledikçe diyabet gelişimine neden olan endokrin değişiklikler, pulmoner hasarın artması ve büyümenin hızlanması malnütriyon sıklığı ve şiddetini arttırmaktadır. Yaş ilerledikçe iştahın baskılandığı ve günlük ortalama enerji alımının önerilenin %80'i kadar olduğu gösterilmiştir [85].

2.5.5. Anemi

Kronik hipoksemi, hemoglobin sentezi icin fizyolojik bir tetikleyicidir. Kistik fibrozis hastası çocukların %10'unda anemi riski vardır ilerleyen yaş ve solunum fonksiyonlarının kötüleşmesiyle daha sık görülür [77].

2.6. Tanı

Kistik fibroziste yenidoğan tarama programları, klinik bulgular, diagnostik testler ve tanı algoritmaları tanıya yardımcıdır. Kistik fibrozis tanısı konulmadan önce bütün hastalara ter testi ve KFTR genetik analizi yapılması önerilmektedir (Şekil 2.1). Sınırlı analizde sadece 1 KFTR varyantı tanımlanırsa ayrıca "genişletilmiş" KFTR testi yapılmalıdır. Her iki allelde de KF'ye neden olan, tanımlanmamış veya değişken klinik sonuç mutasyonları varsa KF olasıdır. Yalnızca KF'ye neden olmayan mutasyonlar bulunursa KF olası değildir. Kistik fibrozis tanısı konulamazsa, CRMS/CFSPID (KFTR ile ilişkili metabolik sendrom/kistik fibrozis taraması pozitif, kesin olmayan tanı) (yenidoğan taramasından sonra) veya KFTR ile ilişkili bozukluk düşünülmelidir [86].



Şekil 2.1.Yenidoğanda kistik fibrozis tanısı için izlenmesi gereken algoritma

2.6.1. Kistik fibroziste tanı kriterleri

Tanı kriterleri Çizelge 2.1'de verilmiştir [87].

Çizelge 2.1. Kistik fibroziste tanı kriterleri

Kistik fibrozis hastalığına ait klinik bulgular veya Kistik fibrozis olan kardeş öyküsü veya Yenidoğan tarama testi pozitifliği	+	Ayrı günlerde yapılan iki ≥60 mmol/L ter testi sonucu veya Kistik fibrozise ait 2 mutasyonun gösterilmesi veya Kistik fibrozis ile uyumlu nazal potansiyel farkı ölçümü

2.6.2. Prenatal ve erken tanı

Ebeveynlerin heterozigotluğu bilindiğinde ve mutasyonları tespit edildiğinde prenatal ve preimplantasyon genetik tanı mümkündür. Hamilelik sırasında, fetal bağırsağın artan ekojenitesi, rutin ultrason muayenesi sırasında zaman zaman tespit edilir fakat tanı için duyarlılığı düşüktür. Yenidoğanda doğumsal intestinal atrezi, mekonyum ileusu, uzamış sarılık, distal intestinal obstrüksiyon sendromu, büyüme geriliği, malnütrisyon, Psödo-Bartter Sendromu, KF tanısı olan kardeş tanıyı güçlendirir [73, 88].

Prenatal tarama, fetal hücrelerin KFTR mutasyonu açısından taranmasını içermektedir. Fetal hücreler ya 11. gebelik haftasında koryon villüslerinden alınan biyopsi örneği ile ya da 16. gebelik haftasında alınan amniyosentez örneği ile KFTR mutasyonu açısından değerlendirilebilmektedir. Prenatal tanı, fetüsün moleküler açıdan %100 hasta olacağını gösterse de bebeğin doğum sonrasında klinik seyri ve ağırlığı konusunda bilgi vermemektedir. Preimplantasyon genetik tanı ise ebeveynlerin her ikisininde en az bir allelinde KFTR mutasyonu taşımaları varlığında, yardımcı üreme tekniklerinin kullanılarak etkilenmemiş embriyonun implantasyonuna olanak tanımaktadır [89].

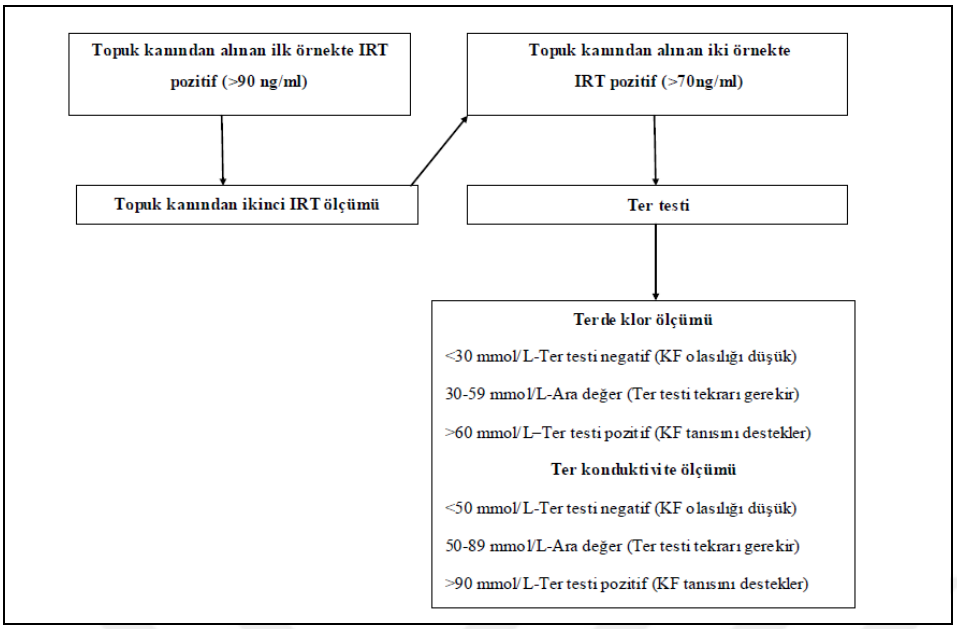
2.6.3. Yenidoğan tarama programı

Kistik fibrozis yenidoğan tarama programı 01.01.2015 itibariyle ülkemizde uygulanmaya başlamıştır. Tarama programının ilk aşamasında topuk kanından immun reaktif tripsonejen (IRT) ölçümü yapılır. İmmun reaktif tripsonejen değeri belirlenen düzeyin üzerinde olan bebeklere ikinci IRT ölçümü yapılır. İki ölçüm sonucunda IRT değeri belirlenen düzeyin üzerinde ise bebekler ter testine yönlendirilir. Yenidoğan tarama programı algoritması Şekil 2.2.'de verilmiştir. Kistik fibrozis kesin tanısı için mümkünse iki ter testi pozitifliği gereklidir. Yenidoğan tarama testi negatif çıkan ya da tarama testi pozitif çıktığı halde ter testi negatif çıkan hastalarda da yaşamın ilerleyen yıllarında KF ortaya çıkabildiğinden, ilerleyen zamanlarda KF klinik bulguları gösteren hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir [90].

Tarama testi pozitif olan hastaları izleme ve ter testi rehberi, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu bünyesinde bulunan "Kistik fibrozis tarama programı bilimsel komitesi" tarafından hazırlanmış olup hastaların izlemi bu rehbere göre yapılmaktadır [91].

2.6.4. Pediatrik yaşta tanı

Kronik balgamlı öksürük, bronşektazi, terden ekstra Na kaybı, pankreas yetersizliği, yağlı dışkı, büyüme geriliği, aşırı zayıflık, Psödo-Bartter Sendromu, malnütrisyon, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, rektal prolapsus, K vitamini eksikliği ve kanama diatezi ödem, hipoalbuminemi, nazal polip, KF tanısı olan kardeş, çomak parmak çocuklarda KF tanısına işaret eden bulgulardandır. Terdeki klor yoğunluğunun >60 mmol/L olması tanıyı doğrular [73, 92].



Şekil 2.2. Yenidoğan tarama programında izlenen algoritma

2.6.5. Ergenlik ve yetişkin dönemde tanı

Ter klorür konsantrasyonlarının yüksek olması, KF ile ilişkili mutasyonlar, sindirim ve beslenme bozukluğu görülmemesi, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, ilerleyici akciğer grafisi değişiklikleri, kronik balgamlı öksürük, kronik sinüzit, iki taraflı vas deferens yokluğu, obstrüktif azospermi, akut- tekrarlayan pankreatit, çomak parmak, distal intestinal obstrüksiyon sendromu, rektal prolapsus, biliyer siroz, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, anormal glukoz toleransı, portal hipertansiyon, KF tanısı olan kardeş bu dönemde KF'ye işaret eden bulgulardır [73, 93].

2.6.6. Tanıya yardımcı testler

Ter testi

Kistik fibrozis tanısında altın standart kabul edilen yöntem ter testidir. Terin iyontoforez ile uyarılması, terin toplanması ve analiz edilmesi aşamalarından oluşur. İki yöntemle yapılabilir. Gibson-Cooke yöntemi pilokarpin iyontoforez testi ile terin toplanmasını sağlar fakat bu yöntemin zorluğu nedeniyle makroduct ve nanoduct adı verilen terin basit şekilde toplanmasını sağlayan hazır toplayıcı sistemler kullanılmaya başlanmıştır [94]. Gibson-Cooke yöntemi ile terdeki klor konsantrasyonu için ≥60 mmol/L ve üzerindeki değerler

pozitif kabul edilirken 30-59 mmol/L arasındaki değerler ara değer, <30 mmol/L negatif olarak kabul edilir [95]. Makroduct ve nanoduct yöntemiyle yapılan ter testinde ise 90 mmol/L ve üzerindeki değerler pozitif kabul edilirken, 50-89 mmol/L arasındaki değerler ara değer kabul edilir [94]. Kistik fibrozis nedeniyle olmayan yüksek ter klorür değerleri nadirdir. Endokrin hastalıklar ve genellikle KF'den kolayca ayrım yapılabilen bazı nadir bozukluklarda görülür [96].

Gen analizi

Mutasyona özgü tedaviler kullanıma sunulduğundan, her bir hastada KF'den sorumlu mutasyonların belirlenmesi önemlidir. Kistik fibrozis tanısının kesin veya yüksek olasılıklı olduğu düşünülen (ter klorür yoğunluğu >60 mmol/L) fakat 2 KFTR mutasyonu saptanmayan hastalarda ikinci adım KFTR gen diziliminin detaylı incelenmesidir [97]. Kistik fibrozis tanısını doğrulamak için KFTR mutasyonları, o bölgeye uygun olarak geliştirilmiş mutasyon paneli veya bazı durumlarda da genişletilmiş DNA ekzon dizi analizi ile incelenmektedir [98]. F508del mutasyonu en sık görülen mutasyondur ve KF alellerinin %70'ini oluşturur. Birçok hasta nadir görülen tek bir bireyde bildirilmiş mutasyona sahiptir. Kistik fibrozis transmembran regülatör protein geninde 2000'den fazla farklı mutasyon varlığı bildirilmiştir [97].

Nazal potansiyel fark ve intestinal akım ölçümü

Nazal potansiyel fark ölçümü transmukozal voltaj potansiyelini ölçen bir in vivo testtir. Kistik fibrozis hastalarının solunum yolu epitelindeki iyon transportu anomalileri normal epitel ile karşılaştırıldığında daha yüksek (daha negatif) nazal potansiyel fark oluşturur. Terde klor konsantrasyonları normal veya sınırda olan veya iki KF mutasyonu gösterilemeyen hastalarda iki ayrı günde ölçülen nazal potansiyel farkın anormal olması KFTR disfonksiyonunun bir kanıtıdır [99, 100].

İntestinal akım ölçümü KFTR fonksiyonunu değerlendiren bir eks vivo testtir. İntestinal akımı ölçmek için rektal biyopsi ile elde edilen küçük bir doku örneği epitelyal membran özelliklerini ölçmek için kullanılan bir cihaza yerleştirilir. Kistik fibrozis hastalarının intestinal klor sekresyonu bozulur, emilim süreçleri normal kalır veya artar. Kistik fibrozis

hastaları ile sağlıklılar arasında intestinal akım ölçümü değerleri farklıdır Özellikle ara değerde ter klorürü olan hastalarda tanımlanmış 2 KFTR mutasyonundan daha az mutasyon saptanan veya klinik önemi bilinmeyen KFTR mutasyonları saptanan hastalarda KF tanısını koymak veya dışlamak için yararlıdır [98, 101].

Gelecekteki tanısal testler

Beta adrenerjik ter testi

Birinci aşamada intradermal metakolin enjeksiyonu yapılarak KFTR-bağımsız kısım, ardından beta-adrenerjik kokteyl verilerek KFTR-bağımlı kısım stimüle edilir ve ölçüm yapılır. Kistik fibrozis transmembran regülatör protein fonksiyonu KFTR-bağımlı ter/KFTR-bağımsız ter oranının optik okuyucu veya evaporometri ile ölçülmesi ile değerlendirilir. Bu test düzenli kullanılmamaktadır [102].

Organoidler

Organoidler çok fazla sayıda kök hücre içeren üç boyutlu mini sistemlerdir. İntestinal organoidler KFTR eksprese ederler. Forskolin ile uyarılan şişme testi sonucunda organoiddeki hacim artışı kantitatif olarak ölçümlenir. Sağlıklı bireylerde organoid hacim artışı uyarılma sonrası 60. dakikada iki katına çıkarken KF'de bu gerçekleşmez. Düzenli kullanımı yoktur klinik araştırmalarda kullanılmaktadır [103].

2.7. Prognoz

Kistik fibrozis hastalarında ekzokrin pankreas yeterliliği, erkek cinsiyet, *P. aeruginosa* ile kolonizasyonun olmaması, ağırlıklı olarak gastrointestinal semptomların ortaya çıkması, aile içi hastalık yönetiminin iyi olması, tedavi rejimlerine uyum gibi etkenler prognozu olumlu yönde etkiler [104]. Geçmişte KF'nin ölümcül bir çocukluk hastalığı olduğu düşünülüyordu. Şu an Kanada ve İtalya'da, KF hastası 18 yaş üstü yetişkinlerin sayısı, toplam KF hasta popülasyonunun %60'ından fazladır. Türkiye'de ise 2018 yılı verilerine göre hastaların %9,4'ünün 18 yaş ve üzerinde en büyük hastanın ise 42 yaşında olduğu bildirilmiştir [40].

Kistik fibrozis hastalarında solunum fonksiyon testi hastalığın şiddetini belirlemek ve prognozu öngörmek için düzenli olarak tekrar edilmelidir. FEV_1 değeri prognoz ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir. FEV_1'de %10'dan fazla düşme olması akut pulmoner alevlenmenin, FEV_1'in beklenenin %30'undan daha az bulunması hastanın son dönem akciğer hastalığında olduğunun ve akciğer nakline ihtiyacı olduğunun bir göstergesidir [105, 106].

2.8. Tedavi

Kistik fibrozis multidisipliner tedavi yaklaşımı gerektirir. Tedavi gerekli tüm alt disiplinlere erişimin sağlanabildiği merkezlerde yapılmalıdır. Tedavide amaç yaşam süresinin uzaması, daha iyi akciğer fonksiyonu ve kronik enfeksiyon prevalansının azalmasına katkıda bulunmaktır [107].

2.8.1. İlaç tedavisi

Rekombinant insan deoksiribonükleaz (Dornaz alfa)

Bir rekombinant insan DNAz'ı olan dornaz alfa, KF hastalarının hava yollarında biriken nötrofillerden ortaya çıkan DNA'yı parçalar hava yolu salgılarının viskozitesini azaltarak akciğer fonksiyonunun iyileşmesini ve alevlenmelerin azalmasını sağlar. Mukusun viskozitesini azaltıp mukosiliyer klirensini artıran etkinliği kanıtlanmış tek mukolitik ajandır [1, 108]. Erken dönemde dornaz alfa tedavisine başlamanın solunum fonksiyon testlerindeki düşüşü yavaşlattığı, ciddi akciğer hastalığı riskini azalttığı ve sağkalım üzerine olumlu etkisinin olduğu bulunmuştur. Ayrıca düzenli kullanımda VKİ'de artış sağladığı ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu oluşumunu geciktirdiği gösterilmiştir [109]. Dornaz alfanın fizyoterapi uygulamalarından en az 30 dakika önce uygulanması önerilir [110].

Hipertonik salin

Hipertonik salin mukosiliyer klirensi artıran ve akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlayarak alevlenmeleri azaltan nemlendirici bir ajandır. Günde iki kez 4-5 ml %6-7'lik

salin şeklinde uygulanır ardından pulmoner rehabilitasyon uygulamaları önerilmektedir [111].

Mannitol

Mannitol epitel yüzeyin hidrasyonunu ve mukosiliyer temizlenme hızını arttırır [112]. Dornaz alfa tedavisine yanıt vermeyen veya hipertonik salin tedavisini tolere edemeyen ya da yeterli cevap alınamayan hastalarda üçüncü seçenek olarak düşünülür. Altı yaş üzeri için kullanımı uygundur. Üç aylık kullanımda inhale mannitolün FEV_1'de dornaz alfa kadar etkili olduğu bulunmuştur [113].

İnhale antibiyotikler

Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan hastalarda, nebulize tobramisinin (bir aminoglikozit antibiyotik) akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği, alevlenmeleri azalttığı ve kilo artışı sağladığı gösterilmiştir. İnhale aztreonamın (bir β-laktam antibiyotik) inhale tobramisine kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir [114]. Kistik fibrozis hastalarında sık görülen bakteriyel enfeksiyonlar için inhale antibiyotiklerin rolünü inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır [115].

Bronkodilatörler

Bronkodilatörler hipertonik salinin yan etkisi olan bronkospazmı azaltmak amacıyla hemen öncesinde kullanılır. Göğüs fizyoterapisinin etkinliğini arttırmak amacıyla öncesinde kullanımı önerilmektedir [111].

Antiinflamatuar tedavi

Antiinflamatuar tedavi inhale kortikosteroid ve makrolidlerin tek başına veya kombinasyonu şeklindeki kullanımlarını içerir. İnhale kortikosteroidler, astım benzeri bulguları olan ve/veya alerjik bronkopulmoner aspergillozis tanılı KF hastalarında önerilmektedir. Makrolid antibiyotik olan azitromisin antiinflamatuar ve anti-enfeksiyoz etkiye sahiptir. Altı yaşın üzerinde kronik öksürük varlığında veya FEV_1 değerinde

kötüleşme durumunda *P. aeruginosa* enfeksiyonu varlığına bakılmaksızın kronik kullanımını önerilmektedir [116].

Kistik fibrozis transmembran regülatör modülatörleri

Kistik fibrozis transmembran regülatör modülatörü ilaçlar defektif olan KFTR'nin üretimini, hücre içi süreçlerini ve/veya fonksiyonlarını düzenleyerek etki ederler. İvakaftor, lumakaftor/ivakaftor ve tezakaftor/ivakaftor, eleksakaftor-tezakaftor-ivakaftor kullanılan ilaçlardır. Hastaların ilaçlara uygunluğuna karar verebilmek için KFTR genotip analizi yapılmalıdır [117, 118].

G551D kapılı mutasyonu olan hastalarda ivakaftor kullanımının FEV_1'de artma, terde klor miktarında azalma, pulmoner alevlenmelerde azalma, kilo alımında artma, lineer büyüme hızında artma ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Eleksakaftor-tezakaftor-ivakaftor yeni onaylanmış KFTR regülatör modülatör tedavisidir. Kullanımı KFTR geninde en az bir F508del mutasyonu olan 12 yaş ve üstü kişiler endikedir. Bu ilaç kombinasyonu genetik mutasyonlarının doğası nedeniyle daha önce KFTR modülasyon tedavisinden dışlanmış birçok hastaya potansiyel tedavi sağlamaktadır. Klinik çalışmalarda pulmoner fonksiyonlarda iyileşme, yaşam kalitesi ve VKİ'de artış, ter klorür konsantrasyonuve alevlenmelerde azalma sağladığı gösterilmiş diğer mevcut tedavilerden daha etkili olduğu bildirilmiştir [118].

2.8.2. Cerrahi tedavi

Kistik fibrozis hastalarının çoğunda solunum yetmezliği gelişir ve ortalama yaşamlarının üçüncü on yılında çift akciğer nakli gerekir [119]. Hastaların küçük bir kısmında (%2-3) portal hipertansiyon gelişir ve portosistemik şantlar ve karaciğer nakli dahil olmak üzere özel cerrahiler uygulanır [120]. Nazal polip, mukosel ve kronik sinüzit için kulak burun boğaz cerrahilerine ihtiyaç duyulur [121].

Akciğer nakli

Kistik fibrozis hastalarında akciğer hastalığının şiddetinin yanında, solunum fonksiyon testlerindeki değişim oranı, alevlenmelerin sıklığı, beslenme durumu, komorbiditeler ve kolonizasyon akciğer naklinin tedavi seçeneği olarak belirlenmesinde etkilidir. On sekiz yaş üzeri KF hastalarında FEV_1<%50 ve 12 ay içinde FEV_1'de >%20 düşüş varsa veya FEV_1<%40 ve sağkalımı azaltan belirteçler varsa veya FEV_1<%30 ise akciğer nakli endikedir. On sekiz yaş altındaki KF hastalarında ise FEV_1<%50 ve 12 ay içinde FEV_1'de >%20 düşüş varsa veya FEV_1<%50 ve sağkalımı azaltan belirteçler varsa veya FEV_1<%40 ise akciğer nakli endikedir. Bu hastalarda sağkalımı azaltan belirteçler arasında 6 dakika yürüme testi (6-DYT) mesafesi <400 m, hipoksemi (istirahatte veya eforla SpO_2<%88 veya PaO_2<55 mmHg), hiperkapni ($PaCO_2$>50 mmHg), pulmoner hipertansiyon, yetişkinler için VKİ<18 kg/m^2 (veya çocuklar için VKİ<5. persentil) artmış pulmoner alevlenme sıklığı (yılda dört antibiyotik gerektiren >2 alevlenme veya pozitif basınçlı ventilasyon gerektiren bir alevlenme), masif hemoptizi veya pnömotoraks, ek olarak, yaşam kalitesi anketinde düşük fiziksel işlevsellik puanı (<30 puan) yer alır [122]. 2013 yılına kadar dünya çapında 47.000 fazla yetişkin akciğer nakli alıcısının %13,4'ünün KF hastası, Ocak 1990'dan Haziran 2012'ye kadar akciğer nakli alıcısı olan KF hastalarının beş yıllık ortalama sağkalım oranının yaklaşık %60 olduğu bildirilmiştir [123].

2.8.3. Gen tedavisi

Gen tedavisi KFTR DNA'sının doğru kopyalarının solunum yollarındaki epitel hücrelerine transferini içerir. Tedavi hücre kültürlerinde ve farelerde gösterildiği gibi hücre yüzeyinde olgun ve fonksiyonel KFTR'nin geçici ekspresyonunu sağlar. 1989'da KFTR geninin klonlanmasıyla, in vitro ve hayvan modellerinde KFTR gen transferi çalışmaları başlamıştır. Hastalarda en erken klinik deneyler 1993 yılında yapılmış ve hem nazal hem de bronşiyal hava yolu epitelinde viral ve viral olmayan gen transfer ajanları kullanılmıştır. Bugüne kadar, çalışmalar büyük ölçüde moleküler veya biyoelektrik (klorür salgılanması) sonuç ölçütlerine odaklanmış ve KFTR ekspresyonuna dair kanıtlara ulaşılmıştır. Gen transfer ajanları viral ve viral olmayan vektörlerdir. İnsan denemeleri in vitro yüksek transfeksiyon verimliliği nedeniyle başlangıçta adenoviral vektörlere odaklanmıştır. Nazal veya intratrakeal uygulamayı içeren tek doz denemeleri düşük dozlarda önemli yan etkiler

olmaksızın KFTR'nin geçici ekspresyonunu kanıtlamıştır. Bununla birlikte tekrarlanan dozlama transfeksiyon etkinliğini azaltan bağışıklık tepkisine neden olmuştur ve klinik yararı henüz kanıtlanmamıştır. Adenoviral vektörlerin modifikasyonları immünojenik potansiyelleri azaltmaya yardımcı olabilir. Adeno-ilişkili virüsü vektör olarak kullanmak, adenoviral vektörlerden daha az immünojeniktir ve ilk çalışmalarda klinik sonuç ölçümlerinde uzun süreli ekspresyon gözlenmiştir [124, 125].

2.8.4. Enfeksiyonlardan koruyucu tedavi

Kistik fibrozis hastalarında akciğer enfeksiyonlarından korunmak için aşılama, antiviral ajanların kullanımı ve hijyenik önlemlerle enfeksiyon kontrolü önemlidir (el yıkama, maske vs.). Hastalar ulusal aşı takvimine göre düzenli olarak aşılanmalıdır. İnaktif influenza ve pnömokok aşısı önerilmektedir [126].

2.8.5. Pankreas yetmezliği tedavisi

Kistik fibrozis hastalarında büyümenin ve beslenmenin desteklenmesi, yeterli sindirimin sağlanması amacıyla pankreatik enzim replasman tedavisi uygulanır ve yağda eriyen vitamin desteği sağlanır. Enzim replasmanının hastalarda yağ emilimini arttırdığı, dışkı sıklığını azalttığı ve kıvamını arttırdığı gösterilmiştir [127].

2.8.6. Beslenme desteği

Kistik fibrozis hastalarında günlük enerji ihtiyacı belirlenerek gerekli makrobesin, mineral, eser element, vitamin destekleri, diyet modifikasyoları gerekli durumlarda oral beslenme takviyeleri, tüple enteral beslenme, parenteral beslenme, esansiyel yağ asidi ve anti-osteoporotik ajan ve oral tuz takviyeleri tedavi programına dahil edilmelidir. Hastalarda enerji gereksinimi aynı yaştaki sağlıklı bireyin aldığı enerjinin %110-200'üdür [128].

2.8.7. Kistik fibrozis ve pulmoner rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon kronik solunum hastalığı olan semptomatik ve sıklıkla günlük yaşam aktiviteleri azalmış olgularda kanıta dayalı, multidisipliner ve kişiye özel bir tedavi yaklaşımıdır. Temel hedefleri; semptomları azaltmak, fonksiyonel ve emosyonel durumu

kişinin sahip olabileceği en iyi düzeye getirmek, günlük yaşama katılımı ve yaşam kalitesini arttırmak, hastalığın sistemik etkilerini geri döndürerek ya da stabilize ederek sağlıkla ilişkili harcamaları azaltmaktır. Kistik fibrozis hastalarında ortalama yaşam süresinin uzaması pulmoner rehabilitasyonu daha gerekli hale getirmektedir. Hastaların KF'ye yönelik pulmoner rehabilitasyon programlarının uygun biçimde düzenlenmesi yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir [129].

Pulmoner rehabilitasyon programını uygulayan fizyoterapistlerin solunum fonksiyon testi yapıp yorumlamak, solunum sistemine ait semptomları ve egzersiz kapasitesini değerlendirmek ve yorumlamak, balgam miktarını özelliklerini ve dispne algısını takip etmek, postür, toraks mobilitesi, kas kuvveti ve enduransını değerlendirmek ve tedavi kalitesini ve uyumu değerlendirilmek üzere her 1-3 ayda bir ya da her klinik ziyaretinde hastaları değerlendirmek, inhalasyon tedavisinde uygun cihazı belirlemek ve cihazın doğru kullanımı ve bakımı için hasta ve aileye eğitim vermek, havayolu temizleme teknikleri için uygun teknikleri seçerek programın içeriğini belirlemek, uygun fiziksel aktivite ve egzersiz programlarını düzenlemek ve hastanın, ailesinin ve programa dahil diğer fizyoterapistlerin KF'nin etkileri ve tedavisi hakkındaki bilgilerini arttırmakve güncellemek konularında önemli görevleri vardır [130-132].

Kistik fibrozis hastalarında uygulanan pulmoner rehabilitasyon havayolu temizleme teknikleri, egzersiz eğitimi, fiziksel aktivite danışmanlığı, oyun terapisi, inhalasyon tedavisi, hasta-aile eğitimi ve tedaviye uyum bileşenlerini kapsar.

Havayolu temizleme teknikleri

Hava yolu temizleme tekniklerinin amacı solunum durumunu optimize etmek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için hava yolundan sekresyonları temizlemektir [17]. Konvansiyonel göğüs fizyoterapisi, pozitif ekspiratuar basınç (PEP) terapisi, düşük basınçlı PEP terapisi (Threshold PEP®, Lung Flute®), aktif solunum teknikleri döngüsü, otojenik drenaj, ossilatuar cihazlar (Flutter®, Shaker®, Cornet®, Acapella®, Quake®, Aerobika®, intrapulmoner perküsif ventilasyon gibi), yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu (The Vest™, ThAIRapy Vest®, SmartVest® ve Hayek® Oscillator) ve egzersiz eğitimi gibi çok çeşitli havayolu temizleme tekniği vardır. Uygun havayolu temizleme

tekniğinin seçiminde, yaş, bireysel tercih, yan etkiler, ekipman ve sosyal destek varlığı, bireysel havayolu patofizyolojisi ve maliyet faktörleri dikkate alınmalıdır [132, 133].

Konvansiyonel göğüs fizyoterapisi

Konvansiyonel göğüs fizyoterapisi postüral drenaj veya modifiye postüral drenaj pozisyonlarıyla perküsyon, vibrasyon, shaking tekniklerinin birlikte uygulandığı bir tedavi yöntemidir. Fizyoterapist tarafından uygulanmalıdır [133]. Postüral drenaj, akciğerlerden sekresyonun temizlenmesinde yerçekiminin kullanılmasıdır. Mukus yapışkanlığı az olan hastalarda daha etkilidir. On iki postüral drenaj pozisyonu tanımlanmıştır. Kistik fibrozisi olan bebeklerde, çocuklarda ve adölesanlarda baş aşağı eğik postüral drenaj sırasında gastroözofageal reflü geliştiği gösterilmiştir. Baş aşağı eğimli postüral drenajın diğer olumsuz etkileri arasında artan dispne ve oksihemoglobin desaturasyonu yer alır. Modifiye postüral drenaj pozisyonlarında baş aşağı eğim kullanılmadanen az 15°- 30° baş yukarı olacak şekilde yüksek yan yatış, yüksek oturuş pozisyonlarında hasta konumlandırılır. Standart veya modifiye postüral drenaj pozisyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada bebeklerin beş yıllık takibinde modifiye postüral drenaj grubundaki hastalarda altı yaşında daha az radyolojik değişiklik ve daha iyi akciğer fonksiyonunun olduğu gösterilmiştir [17].

Aktif solunum teknikleri döngüsü

Havayolundan sekresyonun koparılması ve atılmasını sağlayan teknikleri içerir. Aktif solunum teknikleri döngüsü, solunum kontrolü, torakal ekspansiyon egzersizleri ve zorlu ekspirasyon tekniğini içerir. Bu tekniği hasta kendi kendine uygulayabilir herhangi bir yardımcı veya cihaz gerektirmez [133]. Solunum kontrolünde bireylerden üst göğüs ve omuzlar serbest pozisyonda kendi solunum hızı ve derinliğinde nefes alıp vermesi istenir. Solunum kontrolünü derin inspirasyon ve pasif ekspirasyondan oluşan torakal ekspansiyon egzersizleri takip eder. Huffing inspirasyon ve aktif ekspirasyondan oluşan zorlu ekspirasyondur farklı akciğer hacimlerinde yapılabilir. Zorlu ekspirasyon tekniği ise bir veya iki huffing ve solunum kontrolünden oluşur [134].

Aktif solunum teknikleri döngüsü herhangi bir cihaza veya kişiye bağımlılık gerektirmez, bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanır ve dört yaştan itibaren kullanılabilir. Kistik fibrozis

hastalarında kişisel tercih, egzersiz toleransı, akciğer fonksiyonu, balgam ağırlığı, oksijen saturasyonu ve alevlenme sayısı açısından diğer hava yolu temizleme teknikleri kadar etkili olduğu belirtilmiştir [132, 134].

Otojenik drenaj

Otojenik drenaj, mukus salgılarını hareketlendirmek için farklı akciğer hacimlerinde yapılan bir dizi solunum tekniğini içerir. Üç aşaması vardır. Düşük akciğer hacminde yapılan tidal volumün ve yaklaşık üç saniyelik inspirasyonda tutma ile balgamın periferik hava yollarından harekete geçirilmesi (koparma fazı), orta akciğer volumünde yapılan solunum ile orta hava yollarında balgamın toplanması (toplama fazı) ve son olarak yüksek akciğer volumlerinde yapılan solunum ile santral hava yollarından balgamın temizlenmesi (atma fazı) sağlanır [133, 135]. Otojenik dranaj kooperasyon ve konsantrasyon gerektirir bu sebeple 12 yaş üstü çocuklar için uygundur. Kistik fibrozis hastası olan adölesanlarda otojenik drenajın postüral drenaj kadar etkili olduğu ve hastaların otojenik drenajı tedavi seçeneği olarak tercih ettiği gösterilmiştir [136].

Pozitif ekspiratuar basınç (PEP) cihazları

Tedavide amaç kollateral ventilasyon yoluyla mukus gerisinde gaz basıncını artırmak ve fonksiyonel rezidüel kapasitede geçici bir artış sağlayarak hava yolu temizliği sağlamaktır. PEP maskesi®, Threshold PEP® ve Lung Flute® gibi cihazlar PEP terapisinde kullanılan cihazlardır. Cihazlar ekspirasyon sırasında pozitif basınç oluşturarak sekresyonların mobilizasyonunu sağlar [132, 137].

Düşük basınçlı PEP tedavisi, bir maske veya ağızlık kullanılarak 10–20 santimetre su (cmH_2O) direncinde bir PEP'e karşı solunum olarak tanımlanır. Şişe PEP (Bottle PEP) uygulaması da düşük basınçlı PEP tedavilerinden biridir [133]. Yüksek basınçlı PEP tedavisinde teknik modifiye edilmiştir. Direnç 40 cmH_2O ila 140 cmH_2O arasındadır. Cihaz aracılığıyla bir dizi ekshalasyonun ardından, sekresyon atılımı için bireye zorlu bir ekspirasyon manevrası yapması veya öksürmesi istenir. Hem düşük basınçlı PEP hem de yüksek basınçlı PEP tedavileri kendi kendine uygulanabilir ancak yardımcı cihaz gerektirir [133].

Ossilatuar cihazlar

Göğüs içi ve dışında titreşim sağlamaktadır. Ossilasyon ile endobronşiyal basınç artar ve havayolunda titreşimler görülür. Bu titreşimler sayesinde mukus koparıp atılır [138]. Hava yolu ossilatuar cihazları arasında Flutter®, Cornet®, Acapella®,Quake®, Aerobika® ve intrapulmoner perküsif ventilasyon bulunur. Bu cihazlarla yapılan ekshalasyon sırasında pozitif basınç ossilasyonu ve ekspiratuar hava akışında hızlanma sağlanır. Bu teknikler kendi kendine uygulanabilir ancak yardımcı cihaz gerektirir [133]. Yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu cihazı 5-25 Hertz (Hz) frekansla ossilasyon oluşturan içi hava ile şişebilen bir yeleğe bağlanan hava-atım jeneratöründen oluşur. Cihaz ekspiratuar akış oluşturarak mukosiliyer taşınmayı sağlar. Bu akış mukusun reolojik özelliklerini değiştirerek hava yollarından ayrılmasını sağlar [139]. Otizm veya öğrenme güçlüğü gibi nedenlerle diğer hava yolu temizleme tekniklerinin uygulanamadığı durumlarda tercih edilebilir fakat pahalı bir sistemdir [130].

İntrapulmoner perküsif ventilasyon

İnhalasyon tedavisi ve toraks içinde perküsyon uygulaması ile etkisini göstermektedir. Dakikada 100-225 Hz'lik frekansla solunum yollarında küçük basınç patlamaları ile havayolu temizliğini sağlar. Hava yollarının açık tutulmasını sağlar ve atelektaziyi önler, sekresyon hareketliliğini artırır. Ağızlık ya da yüz maskesi ile uygulanır [140].

Non-invasiv mekanik ventilasyon

Pulmoner alevlenme ile başvuran ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda solunum iş yükünü azaltmak amacıyla kullanılır. Yüz maskesi, PEP maskesi, nazal kanül ve helmet maskesi ile uygulanmakta sürekli veya iki seviyeli pozitif havayolu basıncı kullanılmaktadır. Solunum frekansı, dispne algısını ve hiperkapniyi azaltarak oksijen seviyesini arttırır. Kistik fibrozis hastalarında sekresyon viskozitesini ve nefes darlığını azalttığı bildirilmiştir [141].

Egzersiz eğitimi

Kistik fibrozis hastalarında egzersiz programları, egzersiz kapasitesi, torasik hareketlilik kemik mineral yoğunluğu, fiziksel aktivite seviyesi ve yaşam kalitesini arttırır, glisemik kontrolü düzenler, FEV_1'deki azalmayı yavaşlatır. Aynı zamanda egzersiz mukosiliyer klirensi hızlandırır [17, 132].

Hem aerobik antrenman (yürüme/koşu veya bisiklet) hem de anaerobik (dirençli) antrenman KF'de faydalıdır ve solunum fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri vardır. Aerobik antrenmanın maksimum egzersiz kapasitesi, güç ve yaşam kalitesini iyileştirdiği anaerobik antrenmanın laktat seviyeleri, maksimum güç ve yağsız kütle üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ağırlık aktarımı olan egzersizler (örn. yürüme, koşu), kemik mineral yoğunluğu ve mukosiliyer klirens üzerindeki etkileri nedeniyle tercih edilebilir. Egzersiz programları hem akut alevlenmelerle başvuran hastalar hem de stabil ayaktan gelen hastalar için yararlıdır. Ev tabanlı, denetimsiz eğitim programlarının denetimli programlar kadar etkili olup olmadığı belirsizdir [17]. Yetişkin KF hastalarında en az 150 dk/hafta orta yoğunlukta veya en az 75 dk/hafta şiddetli fiziksel aktivite önerilmektedir. Hastalarda orta şiddetli aktivite için zirve oksijen tüketiminin (VO_{2max}) %40-60'ı veya Borg ölçeğine göre 11-13 puan veya modifiye Borg ölçeğine (M. Borg) göre 3-4 puan seviyesinde; şiddetli aktivite için VO_{2max}'ın %60-85'inde veya Borg dispne ölçeğine göre 14-16 puan veya M. Borg'a göre 5-6 puan seviyesinde egzersiz önerilmektedir. Yüksek şiddetli aralıklı egzersiz eğitimi ise altı aydan daha uzun süredir önerilen fiziksel aktivite seviyesini devam ettiren hastalarda önerilmektedir [130]. Maksimum fayda elde etmek için aerobik ve dirençli egzersizler birlikte uygulanmalıdır [142]. Kuvvet eğitimi için vücut ağırlığı, egzersiz bantları, serbest ağırlıklar, ağırlık makinaları kullanılarak, üst ve alt ekstremitenin büyük kas gruplarını içeren, 1 maksimum tekrarın %60-80'inde; endurans eğitimi için ise 1 maksimum tekrarın %50'sinden az direnç yükleme önerilmektedir [130].

Kistik fibrozis hastalarının solunum fonksiyonu korunmuş olsa bile eğitim sırasında egzersize bağlı oksijen desaturasyonu görülebilir. Egzersiz sırasında ek oksijen desteği devam ettirilebilen egzersiz süresini artırır. Egzersiz sırasında oksijen saturasyonu %90'ın altına düşen hastalarda eğitim sırasında ek oksijen desteği önerilmektedir [143].

Koronavirüs hastalığı pandemisi (COVID-19) sırasında uygun izalosyon yöntemleri ile pulmoner rehabilitasyona devam edilmelidir. Telesağlık ve web tabanlı yaklaşımlar, enfeksiyon kontrolü ve gözetimli egzersiz uygulamalarına katılımda engelleri olan hastalar için uygun olabilir [144].

İnspiratuar kas eğitimi

Kistik fibrozis hastalarında inspiratuar kas eğitiminin hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini, akciğer fonksiyonunu ve egzersiz kapasitesini iyileştirdiği ve hava yolu klirensini artırdığı gösterilmiştir. Eğitim maksimum inspiratuar basıncın (MİP) %30-80'inde, 15-30 dk/gün, 3-7 gün/hafta olacak şekilde ve sıklıkla eşik basınç yükleme tekniği kullanılarak yapılmaktadır [132, 145]. Literatürde inspiratuar kas eğitimine yönelik kanıtlar çelişkilidir [146].

Kas-iskelet sistemi komplikasyonlarında pulmoner rehabilitasyon

Kistik fibroziste kas-iskelet sistemi komplikasyonları ve postüral değişiklikler (torasik kifoz, kas kısalıkları) kemik mineralizasyonundaki çok faktörlü anormalliklerin, anormal solunum mekaniğinin ve pulmoner hastalığa ikincil kas dengesizliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Kistik fibroziste kas-iskelet ağrısı, yaşam kalitesinin azalması, solunum semptomlarının artması, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon, hava yolu temizleme teknikleri ve egzersiz yapma yeteneğinin azalması ile ilişkilidir [17]. Hastaların %43-94'ü spinal ağrı tariflemektedir. Kistik fibrozis ile ilişkili artropati, spor yaralanmaları, omurilik ağrısı ve öksürüğe bağlı da ağrı görülebilir [147]. Osteoporoz ve osteopeni prevalansının sırasıyla %23,5 ve %38 olduğunu bildirilmiştir. Şiddetli akciğer hastalığı, azalmış fiziksel aktivite ve aerobik kapasitesi olan hastaların kemik mineral yoğunluğu azalmıştır, vertebral kırık prevalansı ve şiddetli kifoz görülme oranı artmıştır [148].

Kistik fibrozis hastalarında yük bindirici egzersizler kemik yapımını uyararak, kemik kaybını önler ve kemiğin yapısal niteliklerini geliştirerek kemik mineral yoğunluğunu iyileştiririr. Çocuklarda şiddetli fiziksel aktivitenin kemik sağlığı açısından yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle çocuklar ve adölesanlarda haftada üç kez 30 dakika yüksek etkili yük bindiren egzersizler önerilmektedir. Prepubertal ve erken pubertal yıllar doruk kemik

kütlesinin en üst düzeye çıkarılmasında önemlidir çünkü doruk kemik kütlesinin yaklaşık dörtte biri pubertal büyüme atağının başladığı iki yılda kazanılır [149]. Ağrı yönetiminde manuel terapi ve egzersizin faydası gösterilmiştir [147]. Postüral problemlerde bilişsel öğrenme, manuel teknikler ve çeşitli egzersizler önerilmektedir [130].

Fiziksel aktivite danışmanlığı

Fiziksel aktivite danışmanlığı KF hastalarında rehabilitasyon programının önemli bir bileşenidir. Temelde, planlanmış davranış teorisi, sosyal bilişsel teori, sosyal öğrenme teorisi ve transteoretik model gibi teoriler kullanılarak hastalara davranış değişikliği eğitimi verilir. Fiziksel aktivite danışmanlığında yüz yüze görüşme, egzersiz programı oluşturma, yazılı materyaller, telefon görüşmesi, elektronik posta ile haberleşme, pedometre kullanımı, egzersiz günlüğü tutma gibi yöntemler birlikte kullanılmaktadır [150].

Akciğer naklinde pulmoner rehabilitasyon

Akciğer nakli alıcılarında pulmoner rehabilitasyon tedavinin önemli bir bileşenidir. Fiziksel uygunluk ve gücü arttırmak için nakil adaylarının cerrahi öncesi özel egzersiz eğitim programlarına alınması önerilmektedir. Haftada üç kez denetimli egzersiz eğitimi alan alıcılarda listeye girişten nakile kadar geçen sürede 6-DYT mesafesinin korunduğu ayrıca nakil öncesinde 6-DYT mesafesi daha fazla olanların nakil sonrası hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir [151]. Nakil sonrası üç aylık rehabilitasyonun KF hastası çocuk ve yetişkinlerde fonksiyonel egzersiz kapasitesi, güç ve yaşam kalitesinde iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir [152]. Nakil sonrası rehabilitasyon programları genellikle haftada en az üç kez yapılan aerobik ve dirençli egzersizleri içerir. Rehabilitasyonun çoğu grup ortamında gerçekleşse de dirençli organizmaları olan hastaların bağışıklığı baskılanmış hastalardan izole edilmesi gerekir [153].

Yeni teşhis konulan hastada pulmoner rehabilitasyon yönetimi

Yeni tanı konmuş bebekler ve aileleri tanıdan hemen sonra KF multidisipliner ekibiyle görüşmelidir. Fizyoterapinin rolü açıklanmalı hava yolu temizleme teknikleri, egzersizler

ve aktif oyunlar gösterilmeli ve uygulanmalıdır. Kistik fibrozis hastası bebeklerin tedavisi günde bir veya iki kez uygulanır. Beş modifiye postüral drenaj pozisyonundan her birinde 3-5 dakika perküsyon veya göğüs kompresyonları yapılmalıdır. Bebekler için kullanılan PEP maskeleri veya yardımlı otojenik drenaj gibi diğer teknikler de aileye tanıtılabilir. Bebekler normal gelişimini destekleyen oyunlara ve yüzüstü yatmaya teşvik edilmelidir [154].

Yeni KF teşhisi konulan yetişkinler ve çocuklarda hastalık bebeklik döneminde teşhis edilenlerden genellikle daha hafif seyreder. Yeni teşhis konulan bazı yetişkinlerin klinik durumu genellikle iyidir bu nedenle egzersiz, huffing ve öksürük hava yolu temizliği için yeterli olmaktadır [131].

Enfeksiyon kontrolü

Solunum yolu patojenleri KF'de morbidite ve mortalite üzerinde etkilidir ve enfeksiyon kontrolü bulaşı önlemek için kritik öneme sahiptir. Yatan ve ayaktan hastaların solunum yolu patojenlerine göre ayrılması ve gruplandırılması artık düzenli olarak uygulanmaktadır. *P. aeruginosa ve Burkholderia cepacia* öksürük yoluyla damlacık şeklinde yayılabilir ve kuru yüzeylerde birkaç gün yaşayabilir. Hava yoluyla bulaşma potansiyeli de vardır [155]. *Burkholderia cepacia* hava yolu temizlendikten sonra hastane odalarından, hastaların ellerinden ve balgam kaplarının dış yüzeylerinden izole edilmiştir. Bu bulgular hava yolu temizleme teknikleri ve inhalasyon tedavisi uygularken hastaları ayırma ihtiyacını ve el yıkamanın önemini ortaya koymaktadır. Hastalar arasında stetoskoplar alkollü mendillerle temizlenmelidir [156]. Hiçbir koşulda hiçbir solunum cihazı KF hastaları arasında paylaşılmamalıdır. Kistik fibroziste fizyoterapi tedavisi sırasında eldiven, önlük ve maske kullanımı konusunda fikir birliği yoktur. Fizyoterapistler yerel enfeksiyon kontrol politikalarına uymalıdır. Egzersiz sırasında öksürük yaygındır ve organizmaların damlacık yayılımı mümkündür. Bu damlacıklar enfekte bir hastanın bir m yakınında bulaşabilir. Sonuç olarak farklı organizmalara sahip hastalar birlikte egzersiz yapmamalıdır. Grup egzersizlerine uygun görülen kişiler spor salonunu paylaşırken genel önlemlere uymalıdır. Hastalar diğer hastalarla her zaman en az iki m mesafeyi korumaları konusunda eğitilmeli, spor salonuna girerken ve çıkarken ellerini yıkamalı ve hastalara tüm egzersiz

ekipmanlarını kullanmadan önce ve sonra alkol bazlı bir solüsyonla silmeleri öğretilmelidir [155].

Palyatif bakım

Kistik fibrozis hastalığının son evrelerinde fizyoterapi tedavisini özel olarak ele alan yayınlanmış araştırma bilgisi yoktur fakat KF hastalarının birçoğu solunum yetmezliğinden kaybedilir bu sebeple fizyoterapistlerin rolü palyatif bakımda önemlidir. Palyatif bakım hastanın rahatlığını esas almalı ve her hastanın hedef ve değerlerine göre uyarlanmalıdır. Hastalarda hava yolu temizleme teknikleri uygulanırken solunum iş yükünü en aza indirmek önemlidir. Bazı hastalarda sekresyon temizliği için perküsyon veya shaking gibi terapist yardımlı tekniklerin uygulanması gerekebilir. Hasta tedaviyi faydalı bulursa palyatif aşamada bile hava yolu temizliğine devam edilebilir. Yumuşak doku masajı ve pozisyonlama gibi müdaheleler de bu dönemde fizyoterapi uygulamaları içinde yer alır [17].

2.9. Kistik Fibrozis ve Pulmoner Rehabilitasyon Gerekçeleri

2.9.1. Kistik fibrozis ve solunum fonksiyonları

Akciğer hasarı KF hastalarında mortalite ve morbiditeyi belirleyen temel komplikasyondur. Cinsiyet, genotip, yenidoğan taraması pozitifliği, mekonyum ileus varlığı ve pankreas etkilenimi solunum fonksiyonlarını etkileyen en yaygın değiştirilemeyen risk faktörleridir. Enfeksiyon, inflamasyon, mukus tıkaçları, beslenme, pulmoner alevlenme ve solunum yolu hastalıkları ise KF'de solunum fonksiyonlarını etkileyen en yaygın değiştirilebilir risk faktörleridir. Kistik fibrozis hastası infantlarda akciğer fonksiyonunun doğum sonrası normal olduğu düşünülse de birkaç hafta içerisinde inflamasyon ve enfeksiyon döngüsü başlar ve bronşiyal kıkırdaklar hasar görüp erken havayolu obstrüksiyonuna neden olur. Havayolu direncinde artış, hava hapsi ve akım hızlarında azalma düşük akciğer kapasitelerinin azalmasına neden olur [6]. Kistik fibrozis hastalarında FEV_1'de yıllık yaklaşık %2-3 kayıp beklenir ve FEV_1'deki değişimin mortalite ve morbiditeyi öngördüğü bildirilmiştir. 13-18 yaş KF hastalarında FEV_1 %93,6 iken bu oranın 18 yaş üzerindeki hastalarda %65,3'e düştüğü gösterilmiştir [157]. Tedavi

alanındaki gelişmelere rağmen bu ilerleyici kayıp genç yetişkinlik dönemine geçildiğinde hızlanarak devam eder. Akciğer hastalığı şiddetlendikçe periferik havayollarındaki obstrüksiyon santral havayollarına doğru yayılır, ilerleyici hava hapsi nedeniyle havayolları gaz değişimine katılamaz hale gelir ve solunum fonksiyon testinde restriktif patern görülmeye başlar [9].

Literatürde KF hastalarında solunum fonksiyonlarını değerlendiren çalışmalar vardır [7-12]. En fazla etkilenim FEV_1'de olmakla beraber, FVC, FEV_1/FVC, $FEF_{25-75\%}$ değerleri bu hastalarda beklenen değerlerin altındadır [7-12]. Akciğer kapasiteleri KF hastalarında prognozu ve mortaliteyi belirleyen önemli etkenlerdendir. Bu hastalarda akciğer kapasitelerindeki düşüş egzersiz kapasitesi, periferik kas kuvveti, yaşam kalitesindeki azalma ile ilişkilidir [11, 26, 158, 159]. Bu nedenle KF hastalarında solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir.

2.9.2. Kistik fibrozis ve egzersiz kapasitesi

Kistik fibrozis hastaları maksimum egzersizde daha düşük solunum rezervine sahip olmalarına rağmen birçok sağlıklı bireye benzer veya daha fazla egzersiz kapasitesine de sahip olabilirler. Yüksek egzersiz kapasitesi özellikle fiziksel olarak aktif olan ve akciğer fonksiyonları iyi olan KF hastası küçük çocuklarda ve adölesanlarda görülür. Sağlıklı yaşıtlarına benzer VO_{2max} seviyelerinin kaydedildiği bu çocuklarda egzersiz sırasında ventilasyon yetersizliği genellikle birincil sınırlayıcı faktör değildir. Bununla birlikte KF hastalarında ventilasyon yetersizliği, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, intrapulmoner arteriyo-venöz şant, kardiyak kısıtlılık, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu değişmiş kas metabolizması ve kas anormallikleri, fiziksel kondisyon bozukluğu, yağsız vücut kütlesi, beslenme durumu, sedanter yaşam egzersiz kapasitesini azaltan etkenler arasındadır. Akciğer hastalığı ilerledikçe egzersiz sırasında yeterli ventilasyon sağlanamaz ve çok daha düşük iş yüklerinde maksimum dakika ventilasyonu (VE_{max}) ve VO_{2max} elde edilir, akciğerdeki ölü boşluk hacmi artar. Egzersiz sırasında benzer oksijen tüketimine (VO_2) ulaşmak için daha yüksek dakika ventilasyonu (VE) gerekir. Ek olarak KF'de hava yollarındaki mukus hava yolu obstrüksiyonuna (+/- hava yolu hiper-reaktivitesi) neden olur ve benzer ventilasyonu sağlamak için daha fazla solunum kas eforu ve inspiratuar hava akışının oluşturulması gerekir. Kısacası daha şiddetli KF hastaları artan solunum iş yükü

nedeniyle egzersiz sırasında daha yüksek metabolik gereksinimlere ve artan fizyolojik ölü boşluk nedeniyle daha yüksek VE_{max}'a sahiptir [13, 160].

Egzersiz kapasitesi ölçümleri, KF hastası çocuklarda ve yetişkinlerde sağkalımı öngörmekte, fonksiyonel ve maksimal egzersiz kapasitesinin, tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirilmesini sağlamaktadır. Daha iyi fiziksel uygunluğu olanların yaşam kalitesi daha iyidir. Fizyoterapistler için egzersiz testleri egzersiz reçeteleri için temeldir. Kistik fibroziste yaygın olarak kullanılan saha egzersiz testleri 6-DYT, artan hızda mekik yürüme testi ve 3 dakika basamak testidir. Altı dakika yürüme testi, KF'de akciğer nakline hazırlık aşamasında ve cerrahinin zamanlamasında kullanılır. Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) erişkin ve çocuk KF hastalarında egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde altın standart kabul edilir ve bu test ile maksimal egzersiz kapasitesi değerlendirilirken kardiyovasküler, pulmoner ve kas-iskelet sisteminin yanıtlarını gözlemlemek mümkündür [17, 160]. Hastalarda 10 yaştan itibaren yıllık egzersiz testi önerilmektedir. Egzersize katılımı teşvik etmek ve egzersiz test protokollerine alışmasını sağlamak amacıyla daha küçük çocuklarda (>5 yaş) yıllık egzersiz testi önerilmektedir [130].

Literatürde KF hastalarında egzersiz kapasitesini değerlendiren çok sayıda çalışma vardır. Çalışmalarda çoğunlukla fonksiyonel egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi için 6-DYT kullanılmıştır [161-164]. Kistik fibrozis hastalarının yürüme mesafesi sağlıklı gruba kıyasla azalmış [161] ve beklenen değerlerin altında olduğu gösterilmiştir [162-164]. Kistik fibrozis hastalarında maksimal egzersiz kapasitesi artan hızda mekik yürüme testi ve KPET kullanılarak değerlendirilmiştir [12, 158, 165, 166]. Kistik fibrozis hastası çocuklarda artan hızda mekik yürüme test mesafesi sağlıklı gruba göre azalmıştır [158]. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında KPET'te ölçülen tüm parametrelerin (VO_2, VE, VE/VCO_2, solunum rezervi, kalp hızı rezervi, iş yükü) KF hastası çocuklarda azaldığı gösterilmiştir [12]. Yetişkin KF hastalarında fonksiyonel egzersiz kapasitesi değerlendirmeleri pediatrik gruba göredaha fazladır. Kistik fibrozis hastası çocuklarda fonksiyonel egzersiz kapasitesi değerlendirme çalışmaları sınırlıdır [159, 161]. Ayrıca yapılan değerlendirmelerin çoğu akciğer nakli alıcıları ve ilaç etkinliğini gözlemlemek için seçilen KF hastası özel popülasyon üzerinde yapılmıştır [163, 164]. Kullanılan 6-DYT pratik, ucuz ve gerçekleştirilmesi kolay bir testtir. Çocuklarda ve ergenlerde aerobik kapasiteyi ölçmek için altın standart olarak kullanılan KPET'e kıyasla yapılması daha

kolaydır. Ek olarak diğer yürüme testleriyle karşılaştırıldığında günlük yaşam aktivitelerini daha iyi yansıtır [167]. Altı dakika yürüme testinin pediatrik grupta kullanımı giderek artmaktadır. Testin sağlıklı çocuklarda ve kronik rahatsızlığı olanlarda geçerlilik güvenilirliği yapılmıştır [168, 169]. Kistik fibrozis hastası çocuklar için de tekrarlanabilir, güvenilir bir testtir [170]. Çalışmamızda KF hastası çocukların fonksiyonel egzersiz kapasitesi 6-DYT kullanılarak değerlendirilecek ve bu güncel çalışma hastaların fonksiyonel egzersiz kapasitelerindeki etkilenimi literatüre sunacaktır.

Literatürde KF hastalarında üst ekstremite egzersiz kapasitesini değerlendiren çalışma yoktur. Bu hastalarda egzersiz kapasitesini azaltan temel etkenlerden biri kas kuvvet kaybıdır [16] ve KF hastalarında üst ekstremite kas zayıflığı vardır [15]. Kas zayıflığı üst ekstremite egzersiz kapasitesinin azalmasına neden olabilir bu nedenle değerlendirilmesi önemlidir. Celli ve arkadaşları tarafından geliştirilen 6 dakika Pegboard ve Ring testinin (6-PBRT) [171], kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalarında üst ekstremite egzersiz kapasitesini değerlendirmek için geçerli ve güvenilir bir test olduğu gösterilmiştir. Kısa sürede uygulanabilen, basit ekipmanlar gerektiren düşük maliyetli bir testtir [172]. Çalışmamızda üst ekstremite egzersiz kapasitesini değerlendirmek için 6-PBRT kullanılacak ve literatüre katkı sağlanacaktır.

2.9.3. Kistik fibrozis ve solunum kas kuvveti ve enduransı

Kistik fibrozis hastalarında solunum kas zayıflığı diyafram ve dış interkostal kasların atrofisi, dış interkostal kaslarda tip 1 lif oranında azalma, solunum iş yükünde artış, solunum kas enduransında azalma, solunum kası metaborefleksinin artışı, sitokinin salınımında artma, dispne artışı, algılanan efor derecesinde artma gibi mekanizmalarla ilişkilidir [18]. Literatürde KF hastalarında solunum kas kuvveti etkilenimini inceleyen çalışmalar vardır ve sonuçlar çelişkilidir [19-22].

Kistik fibrozis hastalarının inspiratuar kas kuvvetinin azaldığının gösterildiği çalışmalarda havayolu obstrüksiyonuna bağlı gelişen hiperinflasyonun diyafragmanın normalden daha kısa boyutta çalışmasına sebep olarak mekanik bir dezavantaj yaratması, malnütrisyon, steroid kullanımı ve kronik inflamasyonun sebep olduğu katabolik durum gibi nedenlerle solunum kas kuvvetinde kayıplar meydana gelebileceği bildirilmektedir [19-21]. Kistik

fibrozis hastalarında inspiratuar kas kuvvetinin normal olduğunun gösterildiği çalışmalarda ise hastaların akciğerlerinde şiddetli bir tutulum olmamasından dolayı ya da artan solunum iş yüküne karşı çalışan diyafragmada bir nevi dirençli eğitim etkisi oluşmasından dolayı olabileceği bildirilmiştir [22]. Kistik fibrozis hastalarında ekspiratuar kas kuvveti inspiratuar kas kuvvetine kıyasla daha az araştırılmış bir konudur ve sonuçlar farklılık göstermektedir. Çalışmalardan bazılarında inspiratuar kas kuvvetinde azalma olmadığı gösterilirken [21] hem inspiratuar hem ekspiratuar kas kuvvetinin azaldığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur [20]. Literatürde KF hastalarında solunum kas kuvveti değerlendirmesi yapan çalışmalar adölesan ve yetişkin popülasyon üzerinde yoğunlaşmıştır. Bildiğimiz kadarıyla çocuklarda solunum kas kuvveti değerlendirmesi yapan çalışma sayısı kısıtlıdır [173]. Kistik fibrozis hastalarında inspiratuar kas kuvvetinin etkilenimine dair fikir ayrılıkları da göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızdan elde edilecek veriler literatüre katkı sağlayacaktır.

Literatürde KF hastalarında solunum kas enduransını değerlendiren çalışma sayısı yetersizdir [23, 24]. Sağlıklı popülasyona kıyasla KF hastalarının solunum kas enduransının daha zayıf olduğu bir çalışmada *P.aeruginosa* kolonizasyonu olan KF hastalarının sağlıklı popülasyona kıyasla solunum kas enduransının daha iyi olduğu gösterilmiştir [23]. Çalışmamızda solunum kas enduransı değerlendirmesi yapılacaktır.

2.9.4. Kistik fibrozis ve periferik kas kuvveti

Kistik fibrozis hastalarında periferik kas kuvveti azalmıştır. Yağsız vücut kütlesindeki azalma, oksidatif stres, inaktivite, kortikosteroid kullanımı, egzersiz kapasitesindeki azalma periferik kas kuvvetinin azalmasının temel sebepleridir [25]. Bu hastalarda Quadriseps kesit alanı azalmıştır ve diz ekstansör, omuz abdüktör, gövde fleksör, kalça ekstensör kas gruplarında zayıflık olduğu gösterilmiştir. Periferik kas kuvvetindeki azalma FEV_1'deki azalma ile ilişkilidir [21, 26]. Literatürde KF hastalarında periferik kas kuvvetini değerlendiren çalışmalar vardır. Bu hastalarda periferik kas kuvvetinin azaldığını gösteren çalışmaların yanında azalmadığını gösteren çalışmalar da vardır [26, 174]. Çalışmalarda izokinetik dinamometre veya el dinamometresi kullanılmıştır [26, 174]. Diz ekstansör, gövde fleksör, sırt ekstansör, omuz abdüktör, dirsek fleksör, kalça ekstensör kas grupları ve el kavrama kuvveti değerlendirilmiştir [174]. Çalışmalara ağırlıklı adölesan ve

genç KF hastaları dahil edilmiştir [159, 174]. Çalışmamızda 6-18 yaş KF hastalarının üst ve alt ekstremite kas kuvveti objektif bir ölçüm yöntemi olan el dinamometresiyle değerlendirilecek literatüre katkı sağlanacaktır.

2.9.5. Kistik fibrozis ve kas oksijenizasyonu

Solunum fonksiyon testi normal olan KF hastalarında da egzersiz kapasitesi azalmıştır. Hastalarda mitokondriyal hasar, fosfokreatin metabolizması yavaşlığı, moleküllerin yeniden üretimi ve depoların tamamlanmasında anormallikler, aksiyon potansiyeli oluşumundaki anormallikler, istirahat ATP düzeyinde ve egzersiz sırasında ATP üretiminde azalma görülür. Bu nedenle KF hastalarında oksijen metabolizması hücresel düzeyde araştırılmalıdır, fakat literatürde bu hastalarda kas oksijenizasyonunu değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır [16, 27]. Çalışmalarda kullanılan değerlendirme yöntemleri manyetik rezonans spestroskopi, yakın kızılötesi spestroskopi ve giyilebilen laktat ölçüm cihazıdır. İki çalışmada KF hastalarında iskelet kasının oksidatif kapasitesinin %15 azaldığı gösterilmiştir [16, 27]. Kistik fibrozis hastalarında kas oksijenizasyonu değerlendiren çalışmalarda ölçüm KPET öncesinde, iş yükü artışlarında ve toparlanmada, 6-DYT öncesi ve sonrasında yapılmıştır. Çalışmamızda kas oksijenizasyonu 6-DYT ve 6-PBRT testleri öncesinde, test sırasında ve test sonrası toparlanmada “Moxy®” monitör (Moxy®, Fortiori Design LLC, Minnesota, ABD) cihazı kullanılarak değerlendirilecektir. “Moxy®” monitör, noktasının altındaki kas kılcal damarlarında lokal oksijen saturasyonunu ve toplam hemoglobini ölçen küçük, hafif deri üzerine yerleştirilerek objektif ölçüm yapan bir cihazdır. Aktivite sırasında artan oksijen ihtiyacı nedeniyle kapillerlerdeki oksijen mitokondriye taşınır bu nedenle aktivite sırasında “Moxy®” monitör ile yapılan ölçümde kas oksijen saturasyonun düşük olması beklenir [175]. “Moxy®” monitör KF hastalarında kas oksijenizasyonunun değerlendirilmesinde ilk kez kullanılacaktır. Ayrıca 6-DYT ve 6-PBRT sırasında yapılan ölçümler ilk olacak elde edilen veriler literatüre katkı sağlayacaktır.

2.9.6. Kistik fibrozis ve postüral stabilite ve denge

Postüral stabilite ayakta sabit dururken ya da hareket halinde iken vücudun ağırlık merkezini destek yüzeyi sınırları içerisinde tutulabilme yeteneğidir. Denge ise verilen bir

görev esnasında postüral stabilitenin devamlılığını sağlayabilmektir. Ayakta durma ya da oturma sırasında postüral stabiliteyi sürdürebilme statik denge, hareket esnasında postüral stabiliteyi sürdürebilme ise dinamik denge olarak tanımlanır. Postüral stabilite ve denge, duyusal (görsel, deri, propriyoseptif, vestibüler), motor ve biyomekanik sistemlerin kombine eforunu yansıtır. Kronik akciğer hastalıkları ile ilgili tedavi kılavuzlarında akciğer dışı sistemlerin ve belirtilerin de değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu kapsamda özellikle son dönemde KOAH hastalarında postüral stabilite ve dengenin etkilenimine dair yapılan çalışmaların sayısı artmıştır [28-30]. İstirahat solunum yükünün artmasına bağlı olarak gövdenin postüral stabiliteye katılım yeteneğinin kısıtlanması, denge üzerinde önemli etkiye sahip kor kaslarından biri olan diyafragmanın zayıflığı, periferik kas güçsüzlüğü ve sistemik inflamasyon KOAH hastalarında postüral stabilite ve dengenin etkilenmesine yol açar ve düşme riskini arttırır [28-31]. Bildirilen bu belirtilerin KF hastalarında da olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hastaların postüral stabilite ve denge problemleri yaşayabileceği düşünülebilir. Ancak bu konuda yapılmış çalışmaların sayısı çok azdır [33, 176, 177] Literatürde denge ve postüral stabilite güç platform sistemi, "NeuroCom® Balance Master", fotogrametri, "Biodex® Balance System" sistemleri kullanılmıştır [32, 33, 176]. Yetişkin KF hastalarında yapılan iki çalışmaya göre postüral stabilite inspiratuar [176] ve periferik kas kuvveti [177] ile ilişkilidir. Literatürde çocuklarda denge etkilenimini inceleyen az sayıda çalışma vardır [32, 33]. Çalışmamızda statik denge ve postüral kontrol değerlendirmesi için "Biodex Biosway® Portable Balance System" kullanılacaktır. Bu sistem genel stabilite indeksi, anterior/posterior (AP) stabilite indeksi, medial/lateral (ML) stabilite indeksi gibi statik denge hakkında objektif veriler sunan bir sistemdir. Literatürde KF hastası çocuklarda dinamik denge değerlendirmesi yapan çalışma sayısı da yetersizdir [32, 33]. Çalışmalara göre KF hastası çocukların dinamik dengesi sağlıklı kontrollerden daha kötüdür. Ayrıca KF hastası çocuklarda sık görülen kifoz, skolyoz ve pes planus gibi postür problemleri dinamik dengeyi etkiler [32]. Çalışmamızda Y denge testi kullanılarak KF hastası çocuklarda dinamik denge değerlendirilecek literatüre katkı sağlanacaktır.

2.9.7. Kistik fibrozis ve fiziksel aktivite

Kistik fibrozis hastalarında beslenme durumu, pulmoner fonksiyon, genotip, tanı yaşı ve *P. aeruginosa* enfeksiyonu mortalitenin belirteçleridir. Egzersiz eğitimi ve fiziksel aktivite

KF hastalarında aerobik kapasitede, aktivite seviyesinde, yaşam kalitesinde, yağsız vücut kütlesinde, akciğer kapasitelerinde ve periferik kas kuvvetinde artışa neden olarak mortalitenin azalmasında etkilidir. Fiziksel aktivite havayolu temizliğini kolaylaştırarak mukus hidrasyonu, mukus klirensi ve iyon kanalı fonksiyonunda artış sağlar [36]. Bu hastalarda azalmış fiziksel aktivite seviyesi, egzersiz kapasitesi, bozulmuş akciğer fonksiyonları, azalmış periferik ve solunum kas kuvveti ve beslenme alışkanlıklarındaki kötüleşme ile ilişkilidir [34]. Literatürde KF hastalarında fiziksel aktivite seviyesini değerlendiren çalışmalar vardır [35]. Çalışmalarda değerlendirme için indirekt kalorimetre, akselerometre, çok sensörlü fiziksel aktivite monitörü (Sensewear®) [178], web tabanlı uygulama (http://www.activate-cf.org/), ölçek (Habitüel aktivite belirleme ölçeği (HAES)) [179], aktigrafi, Mio Digiwalker® [180], fiziksel aktivite anketi (PAQ-C) ve çeşitli ölçekler kullanılmıştır [35]. Kistik fibrozis hastalarında fiziksel aktivite seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Fiziksel aktivitenin çok sensörlü fiziksel aktivite monitörü (Sensewear®) ile değerlendirildiği çalışmalar ağırlıklı adölesan ve yetişkin popülasyondan oluşmaktadır [35]. Çalışmamızda KF hastası çocuklarda fiziksel aktivite seviyesi güvenilir ve geçerli olan çok sensörlü fiziksel aktivite monitörü (Sensewear®) ile değerlendirilecek ve literatüre katkı sağlanacaktır [178].

2.9.8. Kistik fibrozis ve yaşam kalitesi

Yaş, semptom şiddeti, akciğer fonksiyonu, anksiyete düzeyleri ve hastaneye yatış sıklığı gibi birçok farklı klinik ve psikolojik değişkenler, KF hastalarının yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Yaşam boyu aldıkları tedaviler hastaneye başvuru sıklığının fazla olması hasta ve ebeveynlerin koruyucu yaklaşımı hastaların özgürlüklerini kısıtlar. Kistik fibrozis hastası çocuk ve adölesanlarda yorgunluk, kuvvet kaybı ve enfeksiyonlara yatkınlık kişilerin kendilerini sosyal ortamlardan izole etmesine neden olur ve hareketsizliğe yol açar, yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkiler. Bununla birlikte sekresyon atılımı, dispne ve alevlenme sıklığı gibi semptomların özellikle erişkin dönemde yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri vardır [37]. Literatürde KF hastalarında yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalar vardır. Değerlendirme yöntemi olarak çalışmalarda Kronik Solunum Hastalıkları Anketi (CRDQ), Saint George Solunum Anketi (SGRQ), Kistik Fibrozis Anketi (CFQ), Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi (CFQ-R), Kistik Fibrozis Yaşam Kalitesi Anketi (CFQoL), Yaşam Doyumu Ölçeği (FLZ-CF), Kısa Form Yaşam

Kalitesi Anketi (SF-36) kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre KF hastalarında yaşam kalitesi azalmıştır [181]. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi hastalarda tedavi yönetimi için de önemlidir [159]. Çalışmamızda da yaşam kalitesi Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi (CFQ-R) kullanılarak değerlendirilecektir. Hastalığa özgü olarak geliştirilmiş bu anketin [182] Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği vardır [183]. Sonuçlar literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızın ana amacı KF hastalarının üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu, denge ve fiziksel aktivite seviyesini sağlıklı kontrollerlerle karşılaştırmaktır. Çalışmanın ikincil amacı ise KF hastalarının solunum fonksiyonları, periferik ve solunum kas kuvveti, solunum kas enduransı, yaşam kalitesini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmaya Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında KF tanısıyla takip edilen ve Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesine pulmoner rehabilitasyon için yönlendirilen hastalar ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontroller dahil edildi. Bu çalışmanın ana amacı KF hastalarında üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu, denge ve fiziksel aktivite seviyesini sağlıklı bireylerle karşılaştırmaktı. Çalışmanın ikincil amacı ise KF hastalarında solunum fonksiyonları, periferik ve solunum kas kuvveti, solunum kas enduransı, yaşam kalitesini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktı.

3.1.1. Hastaların içleme ölçütleri

- 6-18 yaş aralığındaki KF hastaları dahil edildi (Amerikan Kistik Fibrozis Derneği uzlaşı raporuna göre tanılanmış) [92].

3.1.2. Hastaların dışlama ölçütleri

- Dengeyi etkileyebilecek tanılanmış görme, işitme, vestibüler ya da nörolojik problemleri olan
- Son 1 ay içerisinde hastane yatışı öyküsü olan
- Son 3 ay içerisinde planlı egzersiz eğitimi programına katılmış olan
- COVID-19 öyküsü olan
- Sigara öyküsü olan
- Mobiliteyi etkileyen tanılanmış ortopedik problem ya da kas iskelelet sistemi cerrahi girişim öyküsü olan
- Akut pulmoner alevlenme geçirmekte olan
- Alerjik bronkopulmoner aspergillozis tanısı olan
- Geçirilmiş akciğer veya karaciğer nakli öyküsü olan
- Sistemik kortikosteroid kullanan

- Pulmoner hipertansiyonu olan
- Kardiyovasküler instabilitesi olan bireyler dışlandı.

3.1.3. Sağlıklıların içleme ölçütleri

- 6-18 yaş aralığında olan bireyler dahil edildi.

3.1.4. Sağlıklıların dışlama ölçütleri

- Egzersiz test yönergesini anlama ve takip etmede sorun yaşıyor olan bireyler dışlandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma tasarımı

Çalışma enine kesitsel ve kontrollü olarak planlandı. Kistik fibrozis tanılı hastaların medikal takipleri çocuk göğüs hastalıkları hekimleri tarafından yapıldı. Çalışma için gerekli olan tanı süreçleriyle ilgili bilgiler (tanı yaşı, tanı yöntemi (ter testiyle tanı konulduysa değeri), boy, kilo ve VKİ Z skoru [184, 185], bozulmuş açlık glukozu varlığı, kullandıkları ilaçlar, son bir yılda hastane yatış öyküsü, son bir yılda alevlenme sayısı, Shwachman Kulczycki skoru, kronik enfeksiyon varlığı, *P. aeruginosa, S. aureus, Burkholderia cepecia* kolonizasyonu varlığı, pankreatik yetmezlik, karaciğer hastalığı varlığı, kistik fibrozis genotipi ve fenotipi bilgileri hastaların dosyasından kaydedildi. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin değerlendirmeleri Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon ünitesinde iki günde yapıldı. Solunum fonksiyonları, solunum ve periferik kas kuvveti, fonksiyonel egzersiz kapasitesi ilk gün, solunum kas enduransı, üst ekstremite fonksiyonel egzersiz kapasitesi, statik ve dinamik denge, yaşam kalitesi ikinci gün değerlendirildi. Üst ekstremite egzersiz kapasitesi 6-PBRT, fonksiyonel egzersiz kapasitesi 6-DYT, kas oksijenizasyonu “Moxy® monitör”, statik denge (postüral stabilite) “Biodex Biosway® Portable Balance System” dinamik denge (postüral stabilite) Y denge testi, fiziksel aktivite seviyesi çok sensörlü fiziksel aktivite monitörü, solunum fonksiyonları spirometre, solunum kas kuvveti ağız basınç ölçüm cihazı, solunum kas enduransı artan eşik yükü

solunum kas enduransı testi ile, periferik kas kuvveti taşınabilir dijital el dinamometresi, yaşam kalitesi Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi (CFQ-R), nefes darlığı ve yorgunluk M. Borg ölçeği ile değerlendirildi. Çalışmamız COVID-19 pandemi sürecinde tamamlandı. Tüm hasta ve sağlıklılar COVID-19 tedbirleri kapsamında değerlendirmeye alındı.

Çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 07.12.2020 tarihinde kabul edildi (Karar no: 839) (EK 1). Çalışmaya katılan çocuklara ve ailelerine çalışmanın kapsamı ve amacı anlatılarak, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı (EK 2).

3.2.2.Bireylerin değerlendirilmesi

Hastaların ve sağlıklıların demografik özellikleri kaydedildi. Boy uzunlukları metre (m), beden ağırlıkları ise kilogram (kg) cinsinden kaydedildi. Vücut kütle indeksi, vücut ağırlığı/boy² (kg/m²) formülü kullanılarak hesaplandı ve VKİ yüzdelik değerleri kaydedildi [186, 187]. Bireylerin tanı ve şikayetlerinin başlama yaşı, özgeçmiş, kullanılan ilaçlar, kilo kaybı ve yemek yerken yaşanan problemler, ailedeki toplam birey sayısı,kardeş sayısı, kistik fibrozis hastası olan kardeş sayısı, ebeveynlerin eğitim ve çalışma durumu, ev içi sigara maruziyeti, prenatal sigara maruziyeti, akraba evliliği, eğitim durumu, egzersiz alışkanlığı, pulmoner rehabilitasyon programına dahil olup olmadığı bireyin kendisinden ve ailesinden alınan hikaye ile kaydedildi.

3.2.3. Semptomların değerlendirilmesi

Bireylerin akciğer sağlık hikayesi sorgulandı. Bireylerin öksürük, balgam, dispne, hemoptizi ve ortopne semptomları değerlendirildi. Öksürüğün prodüktif veya nonprodüktif, gece veya gündüz olma durumu sorgulandı. İstirahat ve efor dispnesinin varlığı ve şiddeti, efor dispnesine neden olan aktiviteler sorgulandı.

3.2.4. Solunum fonksiyon testi

Pulmoner fonksiyonların değerlendirilmesi Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) ölçütlerine göre spirometre ile (Cosmed, Class II/Internally

Powered Equipment, Italy) dik oturma pozisyonunda burun kapalı olarak yapıldı [188]. Test yönergesi bireylere ayrıntılı anlatıldı. Birinci aşamada katılımcılardan tidal hacimde nefes alıp vermeleri istendi. İkinci aşamada sözel komutla derin bir inspirasyon yapılması en az altı saniye boyunca hiç durmadan ekspirasyon yapılması aralarda kesinlikle inspirasyon yapılmaması talimatı verildi. Derin bir inspirasyonla test bitirildi. Solunum fonksiyon testinde FVC, FEV_1, FEV_1/FVC, tepe akım hızı (PEF), $FEF_{\%25-75}$ akım hızı ölçüldü. Teknik olarak kabul edilebilir, %95 oranında uyumlu üç manevradan en iyisi istatistiksel analiz için seçildi. Solunum fonksiyon testi parametreleri yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığına göre beklenen değerlerin yüzdesi olarak ifade edildi. Solunum fonksiyon testinde obstrüktif, restriktif veya karma tip solunum fonksiyon bozukluğuna karar verebilmek için algoritmalar kullanıldı [188-190].

Resim 3.1. Solunum fonksiyon testi

3.2.5. Fonksiyonel egzersiz kapasitesi

Fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmede kullanılan 6-DYT, ATS ve ERS rehberlerine göre uygulandı. Test için 30 metrelik düz bir koridor belirlendi. Başlangıç ve bitiş noktası konilerle işaretlendi. Test yapılmadan önce bireylerden rahat bir kıyafet ve

uygun ayakkabı ile gelmeleri istendi. Test aynı gün içinde 30 dakika arayla iki kez uygulandı [191]. Test yapılmadan önce bireyler en az 10 dakika başlangıç noktasına yakın bir mesafede oturtularak dinlendirildi. Kalp hızı (KH) kalp hızı monitörü (Polar FT I00, Çin), sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) sfigmomanometre (Erka Perfect Aneroid, Almanya), oksijen saturasyonu (SpO_2) taşınabilir pulse oksimetre (Nonin Onyx Vantage 9590, Minnesota, ABD), solunum frekansı (SF) bir dakikada aldığı solukları sayılarak, dispne, yorgunluk ve bacak yorgunluğu algısı M. Borg ile değerlendirildi. Bireylere test yönergesi anlatıldı. Altı dakika boyunca yürüyebildikleri kadar hızlı fakat koşmadan yürümeleri istendi. Yürümeye devam edemeyecek kadar rahatsızlık hissettiklerinde durup dinlenebilecekleri fakat bu sürenin test süresine dahil edileceği açıklandı. Test başlatıldı, her dakika sonunda bireylere kaç dakikasının kaldığı hatırlatıldı ve "çok iyi gidiyorsunuz" standart ifadesi kullanılarak bireyler cesaretlendirildi. Yürünen mesafe m cinsinden kaydedildi. Test sırasında herhangi bir semptom görülüp görülmediği, ek oksijen desteği ve yardımcı cihaz kullanımı kaydedildi. İki test arasından uzun olan mesafe değeri analiz için seçildi.

Sağlıklı çocuk popülasyonunda 6-DYT mesafe değerinin yaş, cinsiyet, boy, kiloya göre normal değerleri bulunmaktadır. Beklenen 6-DYT mesafesinin hesaplanması için Li ve arkadaşlarının referans eşitliği kullanıldı [192].

Çizelge 3.1. Li ve arkadaşlarının 6-DYT mesafesinin hesaplanması için referans eşitliği

Erkekler için:	554,16+[egzersizle kalp hızı değişimix1,76]+[boy (cm)x1,23] m
Kadınlar için:	526,79+[egzersizle kalp hızı değişimix1,66]+[boy (cm)x0,62] m

Resim 3.2. Quadriseps femoris üzerine "Moxy" monitör yerleşimi-Altı dakika yürüme testi

3.2.6. Üst ekstremite egzersiz kapasitesi

Üst ekstremite egzersiz kapasitesini değerlendirmek için 6-PBRT kullanıldı. Bu test Celli ve arkadaşları tarafından KOAH hastalarında üst ekstremite egzersiz kapasitesini değerlendirmek için geliştirilmiştir [171]. Test için yatay düzlemde 10'ar cm ara ile toplam 6 delik ve bunların 20 cm altına aynı hizaya açılmış 6 deliği olan tahta kullanıldı. Deliklere kolayca girip çıkabilen 4 adet tahta çubuk yerleştirildi. Tahta çubuklara uygun her biri 12 gr ağırlığında 20 adet halka kullanıldı. Tahta çubukların yerleşiminde bireylerin omuz genişliği ölçüsü esas alındı. Boy ayarlaması için ayarlanabilir sandalye kullanıldı. Sandalye ve tahta arasındaki mesafe bireylerin kol uzunluğuna göre ayarlandı. Test aynı gün içinde 30 dakika arayla iki kez uygulandı. Test yapılmadan önce bireyler en az 10 dakika oturtularak dinlendirildi. Kalp hızı kalp hızı monitörü (Polar FT I00, Çin), SKB ve DKB sfigmomanometre (Erka Perfect Aneroid, Almanya), SpO_2 taşınabilir pulse oksimetre (Nonin Onyx Vantage 9590, Minnesota, ABD), SF bir dakikada aldığı solukları sayılarak, dispne, yorgunluk ve kol yorgunluğu M. Borg ile değerlendirildi. Bireylere test yönergesi anlatıldı. Bireylerden altı dakika boyunca iki eli ile halkaları önce aşağıdan yukarı sonra da yukarıdan aşağı takması istendi. Test sırasında düşen halkalara müdahele etmemesi ve teste devam etmeleri konusunda bireyler bilgilendirildi. Teste devam edemeyecek kadar

rahatsızlık hissettiklerinde durup dinlenebilecekleri fakat bu sürenin test süresine dahil edileceği açıklandı. Test başlatıldı, her dakika sonunda bireylere kaç dakikasının kaldığı hatırlatıldı ve "çok iyi gidiyorsunuz" standart ifadesi kullanılarak bireyler cesaretlendirildi. Aynı anda çıkarılıp takılan iki halka iki adet olarak kaydedildi. Düşen halkalar fizyoterapist tarafından ilgili tahta çubuğa yerleştirildi. Altı dakika sonunda toplam takılan halka, adet cinsinden kaydedildi. Test sırasında herhangi bir semptom görülüp görülmediği, ek oksijen desteği ve yardımcı cihaz kullanımı kaydedildi. İki test arasından en iyi değer analiz için seçildi.

Resim 3.3. Deltoid üzerine "Moxy®" monitör yerleşimi-Altı dakika Pegboard ve Ring testi

3.2.7. Solunum kas kuvveti

Solunum kas kuvveti taşınabilir, elektronik ağız basınç ölçüm cihazı (Micro Medical MicroRM, İngiltere) kullanılarak ATS/ERS ölçütlerine göre yapıldı [193]. Maksimum inspiratuar basınç ve maksimum ekspiratuar basınç (MEP) ölçümü solunum kas kuvvetinin belirlenmesinde bireyler tarafından iyi tolere edilebilen, yaygın kullanılan istemli ölçümlerdir. Ölçümler ağızdan ölçülen birkaç saniyelik maksimal inspirasyon (Müller manevrası) veya ekspirasyon (Valsalva manevrası) sırasında bireyler sözel olarak cesaretlendirilerek yapıldı. Manevralar bireylere ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Bireylerden

MİP ölçümü için rezidüel hacime kadar maksimum ekspirasyon ardından total akciğer kapasitesine kadar hızlı ve derin inspirasyon yapmaları istendi. Maksimum ekspiratuar basınç ölçümü için total akciğer kapasitesine kadar maksimum inspirasyon ardından rezidüel hacime kadar hızlı ve derin ekspirasyon yapmaları istendi. Bireyler dik pozisyonda oturtuldu ve burunları mandalla kapatıldı, manevralar sırasında sözel olarak cesaretlendirildi. Her test için en az 2-3 saniye kuvvetli efor sürdürüldü. Maksimum ekspiratuar basınç ölçülürken hava kaçaklarını önlemek için ekspiratuar çaba sırasında katılımcıların yanakları desteklendi. Ölçülen ardışık değerler arasında %5'ten veya 5 cmH_2O'dan fazla fark varsa ölçüm en az 7 defa tekrarlandı. Ölçümler cmH_2O olarak kaydedildi ve en yüksek değer analiz için seçildi [194]. Maksimum inspiratuar basınç ve MEP yaş ve cinsiyete göre beklenen değerin yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Ölçümlerin yorumlanmasında Domenech-Clar ve arkadaşlarından alınan referans eşitlikleri kullanıldı [195].

Çizelge 3.2. Domenech-Clar ve arkadaşlarının solunum kas kuvveti referans eşitliği

Erkekler için:	MİP (cmH_2O): -27,020–(4,132xyaş)-(0,003xboy (cm)xkilo (kg))
Erkekler için:	MEP (cmH_2O): 7,619+(7,806xyaş)+(0,004xboy (cm)xkilo (kg))
Kadınlar için:	MİP (cmH_2O): -33,854–(1,814xyaş)-(0,004xboy (cm)xkilo (kg))
Kadınlar için:	MEP (cmH_2O): 17,066+(7,22xyaş)

Resim 3.4. Solunum kas kuvveti değerlendirmesi

3.2.8. Solunum kas enduransı

Solunum kas enduransı inspiratuar kas eğitim cihazı (Power Breathe®, HaB International Ltd. Southam, İngiltere) kullanılarak artan eşik yükü solunum kas enduransı testi ile değerlendirildi [194, 196]. Bireylerden sandalyede dik pozisyonda oturmaları istendi burunları mandalla kapatıldı ve artan inspiratuar yüklere karşı nefes almaları istendi. Artan eşik yükü testi maksimal inspiratuar basıncın %20'si ile başlanarak yapıldı. İki dakikada bir basınçlar %20 artırılarak sırasıyla %40, %60, %80 ve %100'e çıkarıldı. Basınç değişiklikleri cihaz ağızdan çıkartılmadan yapıldı. Test sırasında her seviye için soluk sayısı ve süresi kaydedildi. En iyi ölçüm için bireylere standart talimatlar verildi. Test sırasında bireylerde aşırı nefes darlığı, şiddetli yorgunluk görüldüğünde veya ardışık 3 defa derin nefes alınamadığında test sonlandırıldı. Test öncesi ve sonrası KH, kalp hızı monitörü (Polar FT I00, Çin) ve SpO_2 taşınabilir pulseoksimetre (Nonin Onyx Vantage 9590, Minnesota, ABD) ile ölçüldü, nefes darlığı M. Borg ölçeği ile sorgulandı [197, 198].

Solunum endurans testinin yaşa göre referans değerleri kullanılarak beklenenin yüzdesi hesaplandı. Ölçümlerin yorumlanmasında Woszezenki ve arkadaşlarından alınan referans eşitliği kullanıldı [198].

Çizelge 3.3. Woszezenki ve arkadaşlarının inspiratuar kas enduransı referans eşitliği

İnspiratuar kas enduransı (cmH_2O):	-23,861+(MİP (cmH_2O)x0,654)+(yaşx1,493)

Resim 3.5. Solunum kas enduransı değerlendirmesi

3.2.9. Periferik kas kuvveti

Bireylerin izometrik periferik kas kuvveti taşınabilir el dinamometresi (JTECH Power Track Commander, Baltimore, ABD) ile ölçüldü. Ölçümler omuz abduktörleri ve diz ekstansörlerine sağ ve solda üçer kez tekrarlandı. Omuz abduktörleri için bireyler dik oturma pozisyonunda omuz 90 derece abdüksiyonda dirsek 135 derece fleksiyonda ön kol pronasyonda olacak şekilde pozisyonlandı. Cihaz humerusun lateral epikondili üzerine yerleştirildi yerçekimi yönünde bası uygulanarak bireylerin direnci kırılana kadar ölçüm sürdürüldü. Diz ekstansiyonu için başlangıçta bireylerden kalça ve diz 90 derece fleksiyonda oturmaları istendi. Popliteal fossa ile oturulan yüzey arasına yumuşak bir materyal yerleştirildi. İkinci aşamada bireylerden kalça düzgünlüğünü bozmadan dizlerini düz pozisyona getirmeleri istendi yerçekimi yönünde ayak bileği ekleminin proksimalinden direnç kırılana kadar bası uygulandı. Destek alınmaması için eller gövde üzerinde çapraz olarak bağlandı. Bireyler test sırasında gövdede herhangi bir yönde pozisyon değişiminin olmaması hususunda uyarıldı. En yüksek değer Newton (N) cinsinden kaydedilip analize alındı. Periferik kas kuvveti değerlerinin yaş ve cinsiyete göre normal değerleri bulunmaktadır. Ölçümlerin yorumlanmasında Beenakker ve arkadaşlarının referans eşitlikleri kullanıldı [199].

Resim 3.6. Periferik kas kuvveti değerlendirmesi

3.2.10. Kas oksijenizasyonu

Kas oksijenizasyonu "Moxy®" monitör (Moxy, Fortiori Design LLC, Minnesota, ABD), kullanılarak değerlendirildi. Cihaz 6-PBRT sırasında deltoid kası üzerine 6-DYT sırasında quadriseps kas grubunun 1/3 alt motor noktasına unilateral olarak yerleştirildi. İstirahat ölçümleri ve kas oksijen saturasyonu (SmO_2) sinyali stabilize olana kadar minimum 3 dakika beklendi. İstirahatteki SmO_2 ($SmO_{2istirahat}$) ve total hemoglobin ($THb_{istirahat}$) 6-PBRT ve 6-DYT sırasındaki SmO_2, ortalama SmO_2 (SmO_{2ort}) ve total hemoglobinin minumum ve maksimum değerleri (SmO_{2min}, SmO_{2max}, ΔSmO_2, $SmO_{2ort\text{-}min}$, $SmO_{2ort\text{-}max}$, ΔSmO_{2ort} THb_{min}, THb_{max}, ΔTHb) değerleri ve toparlanmanın birinci dakikasında SmO_2, SmO_{2ort}, ve THb (SmO_{2top}, $SmO_{2top\text{-}ort}$, THb_{top}) değerleri kaydedildi. Kas oksijen saturasyonu değerleri yüzde (%), THb g/dl cinsinden ifade edildi [200].

"Moxy®" monitör, noktasının altındaki kas kılcal damarlarında lokal oksijen saturasyonunu ve toplam hemoglobini ölçen küçük (boyutlar:61×44×21 milimetre(mm)) hafif (42 g) deri üzerine yerleştirilen bir cihazdır. Dört ışık yayan diyottan ışık dalgalarını (630–850 nanometre) altındaki dokuya sırayla göndererek ve 12,5mm ve 25 mm konumlu iki dedektörde geri dönen dağınık ışık miktarını kaydederek çalışır. Her detektörde alınan ışığın penetrasyon derinliği, ışık kaynağı ile detektör arasındaki mesafenin yarısı kadardır.

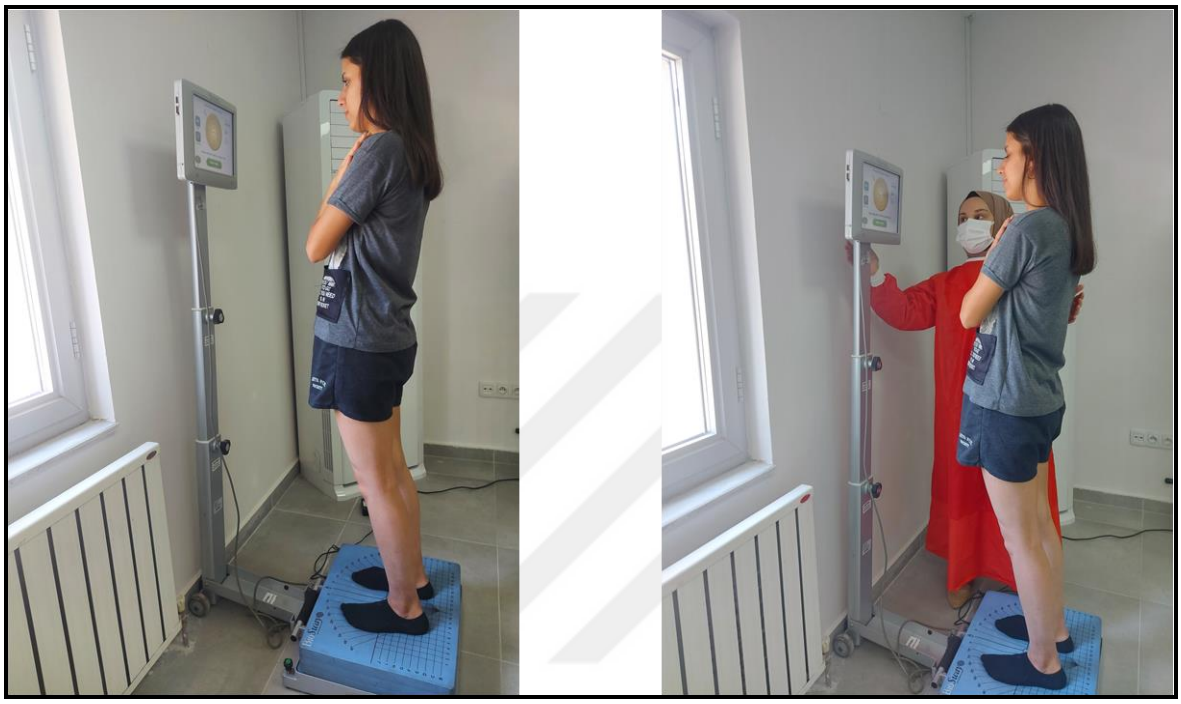
Saçılan ışık, oksijenli ve oksijeni giderilmiş hemoglobine ait dalga boylarında absorbe edilen ışık miktarını belirlemek için bir doku ışık yayılma modeli ile Beer-Lambert yasasını birleştiren bir algoritma tarafından işlenir. Çapı 1 mm'den büyük olan mikro damarlara geçen ışığın tamamen absorbe edilmesi beklendiğinden, yansıyan ışığın çoğunun kılcal damarlardan geldiği ve dolayısıyla elde edilen ölçümlerin göreceli oksijen ihtiyacını kaslara karşı yansıttığı varsayılır [175]. Ölçülen SmO_2 oksihemoglobinin, oksihemoglobin ve deoksihemoblobin toplamına oranının yüzle çarpımı olarak ifade edilir. Kastaki yüksek efor oksijen talebinin karşılanamadığı noktada düşük SmO_2 seviyelerine neden olur. SmO_2 hemoglobin ayrışma eğrisinin kayması, diğer kimyasal ve nörolojik faktörlerden etkilenir [200].

Resim 3.7. Kas oksijenizasyonu değerlendirmesi

3.2.11. Statik denge (Postüral stabilite)

Statik denge “Biodex® Biosway Portable Balance System” (Biodex® Medical Systems Incorporated, Shirley, New York) kullanılarak değerlendirildi. Bireyler değerlendirme öncesi test hakkında bilgilendirildi ve elleri omuzlarında çaprazlanmış olarak çift ayak üzerinde pozisyonlandı.Test öncesinde bireylerden konumunu temsil eden siyah noktayı en içteki dairenin merkezinde tutması ve 20 saniye boyunca dengelerini korumaları istendi. Test sırasında monitor görsel algıyı engellemek için bir kağıtla kapatıldı. Bir kez deneme ölçümü yapıldı ve daha sonra dinlenme araları 10’ar saniye olan üç gerçek ölçüm alındı. Değerlendirme ilerledikçe zorlaşan dört farklı aşamada gerçekleştirildi. Statik denge birinci aşamada gözler açık sert yüzeyde ikinci aşamada gözler kapalı sert yüzeyde üçüncü aşamada gözler açık köpüklü yüzeyde dördüncü aşamada ise gözler kapalı köpüklü

yüzeyde değerlendirildi. Test sonucunda sistemden elde edilen veriler genel stabilite indeksi, anterior/posterior (AP) stabilite indeksi, medial/lateral (ML) stabilite indeksi ve bunların standart deviasyonları analiz için kaydedildi. Cihaz >27 kg bireylerde değerlendirme yapmaya uygundur. 27 kg ve altı bireyler değerlendirmeye alınamadı [201].



Resim 3.8. Statik denge (Postüral stabilite) değerlendirmesi

3.2.12. Dinamik denge (Postüral stabilite)

Dinamik denge Y denge testi ile değerlendirildi. Bireylerden her biri 120 derecelik açılarla yere sabitlenen 3 mezuranın merkezdeki birleşme noktası üzerinde durmaları istendi. Duruş ayağıyla ilişkili olarak hareket yönleri anterior, posteromedial, posterolateral olarak adlandırıldı. Test öncesi katılımcılara testin nasıl yapılacağı gösterilerek, deneme ölçümü yaptırıldı. Bireylerden uzanma bacağının en uç kısmıyla uzanabildikleri en uzak noktada yere hafifçe dokunmaları sağ ve sol bacak olmak üzere her yöne 3 uzanma yapmaları istendi. Uzanım mesafelerinin ortalamaları cm cinsinden kaydedildi. Bireyin alt ekstremite uzunluğunun sonuçları etkilememesi ve sonuçların yüzde şeklinde alınması için her uzanışın mesafesi bireyin alt ekstremite uzunluğuna bölünüp 100 ile çarpıldı. Bireyin

dengesini kaybetmesi, duruş ayağının hareket ettirilmesi veya topuğunun kalkması gibi durumlarda testler tekrarlandı [202].

Resim 3.9. Dinamik denge (Postüral stabilite) değerlendirmesi

3.2.13. Fiziksel aktivite seviyesi

Fiziksel aktivite seviyesi çok sensörlü metabolik holter (Sensewear®, BodyMedia®, Inc Pittsburgh, ABD) cihazı kullanılarak değerlendirildi. Bireylerden cihazı elastik bir kemer ile baskın olmayan kollarına olekranonun en az beş cm yukarısına gelecek şekilde (triseps brachii kas gövdesi) kesintisiz dört gün takmaları istendi [203]. Bireylere cihazı sadece banyo yaparken çıkarabileceği, banyo süresinin uzun tutulmaması, banyo sonrası cihazın takılacağı alanın kurulanıp cihazın aynı şekilde takılması söylendi. Dört gün boyunca ölçülen parametrelerin ortalaması alındı. Veriler yaş, cinsiyet, boy, kilo kullanılarak "BodyMedia® SenseWear® 7.0 Software" programı ile analiz edildi [204].

Metabolik holter cihazı hareketi (üç boyutlu akselerometre), galvanik deri cevabını, derinin sıcaklığını ve ısısını ölçen sensörler içerir. Bu sensörlerden gelen sinyaller ile kaydedilen veriler özel algoritmalar kullanılarak enerji tüketiminin tahminini sağlar [205]. Cihaz ile toplam enerji harcaması (joule/gün), 3 metabolik eş değerin (MET) üzerindeki aktif enerji

harcaması (joule/gün) ve fiziksel aktivite süresi (dk/gün), ortalama MET (MET/gün), adım sayısı (s/gün), yatarakgeçen süre (dk/gün) ve uyku süresi (dk/gün) ölçülür [206].

Bireylerin adım sayılarına göre fiziksel aktivite seviyesi; kızlar için <7000 adım/gün= inaktif, 7000-9499 adım/gün= az aktif, 9500-1199 adım/gün= biraz aktif, 12000-14499 adım/gün= aktif, >14500 adım/gün= çok aktif, erkekler için <10000 adım/gün= inaktif, 10000-12499 adım/gün= az aktif, 12500-14999 adım/gün= biraz aktif, 15000-17499 adım/gün= aktif, >17500 adım/gün= çok aktif olarak sınıflandırılmıştır [207]. Bireylerin MET değerlerine göre fiziksel aktivite seviyesi; <1,5 MET= inaktif, 1,5–3,99 MET= az aktif, 4–5,99 MET= orta aktif ve >6 MET= çok aktif olarak sınıflandırılmıştır [208].

Resim 3.10. Fiziksel aktivite seviyesi değerlendirmesi

3.2.14. Yaşam kalitesi

Yaşam kalitesi kistik fibrozis hastalarında geçerliliği olan Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi (CFQ-R) Türkçe uyarlaması ile değerlendirildi [209]. Miami Üniversitesi Psikoloji Bölümünden Dr. Alexandra Quittner tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yüksel ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçeğin farklı yaş gruplarına uygulanabilen 3 formu mevcuttur. Her alt başlık 0-100 üzerinden puanlanmakta yüksek puanlar daha iyi yaşam kalitesini ifade etmektedir [210].

Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi (CFQ-R) (6-11 yaş) (Görüşmecinin uygulayacağı form)

Bu form fizyoterapist tarafından bireylere uygulandı. Anket 35 sorudan oluşmakta ve 4 puanlık Likert skalası üzerinden yanıtlanmaktadır. Soruların bir kısmı çok doğru/çoğunlukla doğru/biraz doğru/hiç doğru değil şeklinde, bir kısmı ise her zaman/sıklıkla/bazen/hiç şeklinde seçenekler içermektedir. Sorulara geçmeden önce mavi ve turuncu kartlar hazırlanarak örnek üzerinden seçenekler anlatıldı. Bireylerden cevaplarına karşılık gelen kartı seçmeleri istendi. Anket fiziksel işlevsellik (1-6. sorular), duygusal işlevsellik (7-14. sorular), sosyal işlevsellik (20-26. sorular), beden görünümü (27-28, 30. sorular) beslenme bozuklukları (15, 16, 19. sorular) tedavi yükü (17, 18, 29. sorular) ve 2 semptom: solunum (31-34. sorular) ve sindirim bulguları (35. soru) alt başlıklarını içermektedir [210].

Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi (CFQ-R) (12-13 yaş) (Hastanın kendi kendine uygulayacağı form)

Bireylerin tercih ve bilişsel düzeyleri dikkate alınarak kendi kendine veya fizyoterapist tarafından uygulandı. Anket fiziksel işlevsellik (1-6. sorular), duygusal işlevsellik (7-14. sorular), sosyal işlevsellik (20-26. sorular), beden görünümü (27-29. sorular), beslenme bozuklukları (15, 17, 19. sorular), tedavi yükü (16, 18, 30. sorular) ve 2 semptom: solunum (31-34. sorular) ve sindirim bulguları (35. soru) alt başlıklarını içermektedir [210].

Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi (CFQ-R) (14 yaş ve üzeri) (Hastanın kendi kendine uygulayacağı form)

Bireyler anketi kendi kendilerine uyguladı. 50 soru içeren anket 3 farklı Likert skalası (çok/biraz/çok az/hiç; her zaman/sıklıkla/bazen/hiç/çok doğru/çoğunlukla doğru/biraz yanlış/çok yanlış) ile değerlendirilen 39 soru 6 çoktan seçmeli sorudan oluşmaktadır. Anket fiziksel işlevsellik (1-5, 13, 19, 20. sorular), rol işlevselliği (35-38. sorular), canlılık (vitality) (6, 9-11. sorular), duygusal işlevsellik (7, 8, 12, 31, 33. sorular), sosyal işlevsellik (22, 23, 27-30. sorular), beden görünümü (24-26. sorular), beslenme bozuklukları (14, 21, 50. sorular), tedavi yükü (15-17. sorular), sağlık algısı (18, 32, 34. sorular); ve 3 semptom:

tartı (39. soru), solunum (40-42, 44-46. sorular), sindirim bulguları (47-49. sorular) alt başlıklarını içermektedir [210].

3.2.15. Nefes darlığı ve yorgunluk

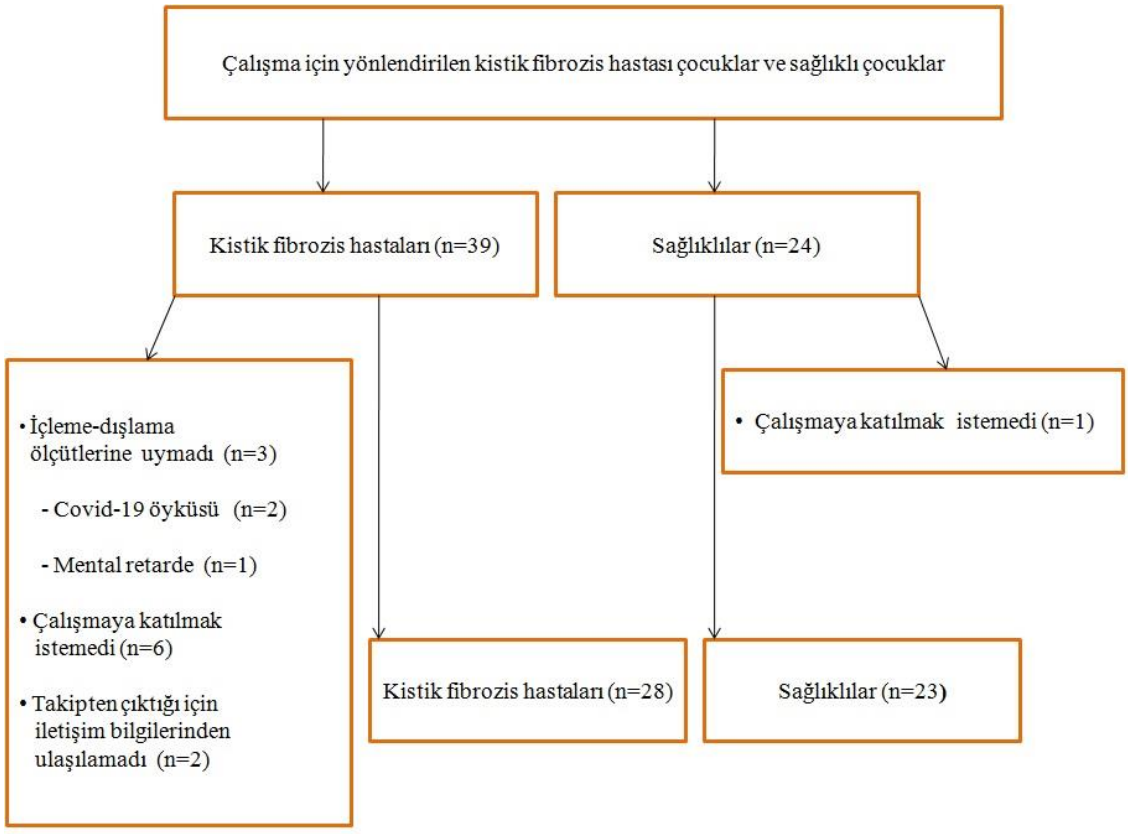
Nefes darlığı ve yorgunluk değerlendirmesi için M. Borg ölçeği kullanıldı. Modifiye Borg Ölçeği istirahatte ve/veya aktivite sırasındaki nefes darlığı ve yorgunluğu 0-10 arasında puanlayan subjektif bir ölçektir. En düşük 0 puan "hiç yok" en yüksek 10 puan "çok şiddetli" nefes darlığı ve yorgunluğu ifade eder [211].

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Windows tabanlı SPSS 15 istatistiksel analiz programı kullanıldı. Çalışmanın planlanma aşamasında çalışmaya %95 etki büyüklüğü, %95 güç ve % 5'lik Tip 1 hata ile en az 13 KF hastası ve 13 sağlıklı bireyin çalışmaya dahil edilmesine karar verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle "Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri" kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama fark [%95 güven aralığı (%95CI)] ve standart sapma, sayımla belirtilen değişkenler için yüzde (%) değeri, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası açıklık (%25-75) değerleri kullanılarak verildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t testi (Student t test) kullanıldı. Uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayılamayan veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde yanılma olasılığı $p<0,05$ olarak belirlendi. Güç analizi G* Power programında yapılarak sonuçlar yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı tarafından takip edilen ve Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesine Şubat-Temmuz 2021tarihleri arasında rehabilitasyon için yönlendirilen 39 kistik fibrozis hastası ve tanısı konulmuş bir hastalığı olmayan, asemptomatik, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 24 sağlıklı çocuk dahil edildi. Otuz dokuz KF hastasından 28'i, 24 sağlıklıdan 23'ü analize alındı ve karşılaştırıldı (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların dağılımı

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların grubun yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi, vücut kütle indeksi Z skorları istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Hastaların boy uzunluğu ve vücut ağırlığı Z skoru sağlıklılardan istatistiksel anlamlı olarak daha azdı ($p<0,05$, Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Kistik fibrozis	Sağlıklı	Ort.fark %95CI/U	p
	X±SS/ Ortanca (IQR)	X±SS/ Ortanca (IQR)		
Yaş (yıl)	10 (8,5-13)	9 (7-15)	296	0,621
Boy uzunluğu (cm)	141,04±18,53	147,09±22,76	-6,05 (-17,66-5,56)	0,300
Boy Z skoru (SD)	-0,51±1,15	0,56±1,08	-1,06 (-1,70-(-0,43))	**0,001***
Vücut ağırlığı (kg)	29,75 (24,20-40,75)	36 (24-52)	255	0,204
Vücut ağırlığı Z skoru (SD)	-0,92±1,15	0,24±1,03	-1,16 (-1,78-(-0,53))	**<0,001***
Vücut kütle indeksi (kg/m^2)	16,42±2,51	17,79±3,31	-1,37 (-3,01-0,26)	0,099
Vücut kütle indeksi Z skoru (SD)	-0,63 (-1,90-0,02)	-0,37 (-1,48-1,03)	251	0,182

Bağımsız örneklem t testi, Mann Whitney U testi, SD: Standart deviasyon, *p<0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05 Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların cinsiyetlerinin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
Erkek	17	60,7	13	56,5	0,762
Kadın	11	39,3	10	43,5	

Pearson ki-kare testi, p>0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların boy Z skoruna göre sınıflandırmaları benzerdi (p>0,05, Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların boy Z skoruna göre sınıflandırmalarının karşılaştırılması

Z skoruna göre sınıflandıma	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
Çok kısa (<-3SD)	1	3,6	0	0	0,879
Kısa (≤-3 SD-<-2 SD)	1	3,6	0	0	
Normal (≥-2 SD-≤+2 SD)	25	89,3	21	91,3	
Uzun (>+2 SD-≤+3 SD)	1	3,6	2	8,7	

Ki-kare testi, SD: Standart deviasyon, p>0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların vücut ağırlığı Z skoruna göre sınıflandırmaları benzerdi (p>0,05, Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların vücut ağırlığı Z skoruna göre sınıflandırmalarının karşılaştırılması

Z skoruna göre sınıflandırma	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
Çok zayıf (<-3SD)	1	3,6	0	0	
Zayıf (≤-3 SD-<-2 SD)	4	14,3	1	4,3	0,355
Normal (≥-2 SD)	23	82,1	22	95,7	

Ki-kare testi, SD: Standart deviasyon, p>0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların vücut kütle indeksi Z skoruna göre sınıflandırmaları benzerdi (p>0,05, Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların vücut kütle indeksi Z skoruna göre sınıflandırmalarının karşılaştırılması

Z skoruna göre sınıflandırma	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
Çok zayıf (<-3SD)	3	10,7	0	0	
Zayıf (≤-3 SD-<-2 SD)	3	10,7	2	8,7	0,134
Normal (≥-2 SD-≤+1SD)	20	71,4	15	65,2	
Hafif şişman (<+1SD-≤+2SD)	2	7,1	6	26,1	
Şişman (obez) (>+2SD)	0	0	0	0	

Ki-kare testi, SD: Standart deviasyon, p>0,05.

Kistik fibrozis hastası çocukların ter klorür konsantrasyonları Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. Kistik fibrozis hastası çocukların ter klorür konsantrasyonları

	Kistik fibrozis
	X±SS
Ter klorür konsantrasyonları (mmol/L)	105,39±29,33

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların eğitim seviyeleri istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05, Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların eğitim seviyelerinin karşılaştırılması

Eğitim seviyesi	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
Okula başlamamış	1	3,6	2	8,7	
İlkokul	11	39,3	10	43,5	0,281
Ortaokul	10	35,7	4	17,4	
Lise	6	21,4	7	30,4	

Ki-kare testi, p>0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ailelerindeki akraba evliliği oranları istatistiksel olarak benzerdi. Hasta çocukların 10'unun (%35,7) sağlıklı çocukların 3'ünün (%13) ailesinde akraba evliliği vardı (p>0,05, Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ailelerinde akraba evliliği öyküsü

	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
Var	10	35,7	3	13	0,065
Yok	18	64,3	20	87	

Pearson ki-kare testi, p>0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ailelerinin çalışma oranları istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05, Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ailelerinin çalışma oranlarının karşılaştırılması

Aile çalışma durumu	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
Yalnız anne çalışıyor	0	0	0	0	
Yalnız baba çalışıyor	20	71,4	13	56,5	0,268
Her ikisi de çalışıyor	8	28,6	10	43,5	
Her ikisi de çalışmıyor	0	0	0	0	

Ki-kare testi, p>0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların annelerinin eğitim seviyeleri istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05) fakat babalarının eğitim seviyeleri istatistiksel anlamlı olarak farklıydı (p<0,05, Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların anne-babalarının eğitim seviyelerinin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
Anne eğitim seviyesi					
• Okumamış	1	3,6	0	0	
• Okuryazar	1	3,6	0	0	
• İlkokul	8	28,6	4	17,4	
• Ortaokul	5	17,9	1	4,3	0,264
• Lise	6	21,4	6	26,1	
• Üniversite	6	21,4	8	34,8	
• Lisansüstü	1	3,6	4	17,4	
Baba eğitim seviyesi					
• Okumamış	0	0	0	0	
• Okuryazar	0	0	0	0	
• İlkokul	7	25	2	8,7	
• Ortaokul	2	7,1	3	13	**0,027***
• Lise	7	25	3	13	
• Üniversite	12	42,9	9	39,1	
• Lisansüstü	0	0	6	26,1	

Ki-kare testi, *p<0,05.

Kistik fibrozis hastası çocuk ve sağlıklı çocukların evde yaşayan toplam birey, kardeş ve KF hastası kardeş sayıları istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05, Çizelge 4.11). Kistik fibrozis hastası çocukların 3'ünün (%10,7) kardeşi KF hastasıydı.

Çizelge 4.11. Kistik fibrozis hastası çocuk ve sağlıklı çocukların evde yaşayan toplam birey, kardeş ve KF hastası kardeş sayılarının karşılaştırılması

	Kistik fibrozis	Sağlıklı	U	p
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)		
Evdeki toplam birey sayısı (s)	4 (4-5)	4 (4-5)	307	0,757
Kardeş sayısı (s)	2 (1,5-3)	2 (2-3)	310	0,808
Kistik fibrozis hastası kardeş sayısı (s)	0 (0-0)	0 (0-0)	287,5	0,109

Mann Whitney U testi, p>0,05

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların prenatal ve pasif sigara maruziyet oranları benzerdi (p>0,05). Kistik fibrozis hastası çocukların 7'sinin (%25), sağlıklı çocukların 4'ünün (%17,4) prenatal sigara maruziyeti vardı (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların prenatal ve pasif sigara maruziyet oranlarının karşılaştırılması

	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
Prenatal sigara maruziyeti (var/yok)	7/21	25/75	4/19	17,4/82,6	0,734
Pasif sigara maruziyeti (var/yok)	0/28	0/100	1/22	4,3/95,7	0,451

Fisher's kesin ki-kare testi, p>0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların sigara öyküleri benzerdi (p>0,05). Hasta ve sağlıklı çocuklar hiç sigara kullanmamıştı.

Kistik fibrozis hastası çocukların tanı yaşı Çizelge 4.13'te verilmiştir.

Çizelge 4.13. Kistik fibrozis hastası çocukların tanı yaşı

	Kistik fibrozis
	Ortanca (IQR)
Tanı yaşı (ay)	4 (3-6,75)

Kistik fibrozis hastası çocukların şikayetlerinin başlama zamanı Çizelge 4.14'te verilmiştir.

Çizelge 4.14. Kistik fibrozis hastası çocukların şikayetlerinin başlama zamanı

	Kistik fibrozis	
	n	%
Doğumdan hemen sonra	18	64,3
1-5 (aylık)	7	25
>5 (aylık)	3	10,7

Kistik fibrozis hastası çocukların özgeçmişleri Çizelge 4.15'te verilmiştir.

Çizelge 4.15. Kistik fibrozis hastası çocukların özgeçmişleri

	Kistik fibrozis	
	n	%
Nazal polip cerrahisi	3	10,8
Nazal polip	2	7,2
Apendektomi	4	14,4
Kistik fibrozis ilişkili diyabet	3	10,7
Bağırsak cerrahisi	1	3,6
Hidronefroz+böbrek taşı	1	3,6
Pankreatit	1	3,6
Karaciğer büyümesi	1	3,6
Tonsillektomi	1	3,6
Osteoporoz	1	3,6
Reflü+gastrit	1	3,6
Uyku apnesi	1	3,6

Kistik fibrozis hastası çocukların kullandıkları ilaçlar Çizelge 4.16'da verilmiştir.

Çizelge 4.16. Kistik fibrozis hastası çocukların kullandıkları ilaçlar

İlaçlar	Kistik fibrozis	
	n	%
Dornase alfa	28	100
Tobramisin	1	3,6
Hipertonik salin	13	46,4
Salbutamol	12	42,9
Proton pompa inhibitörü	27	96,4
Pankreatik enzim replesmanı tedavisi	27	%96,4
İnsülin	2	7,1
Ek vitamin ve mineral kullanımı	27	96,4
Ek tuz kullanımı	10	35,7

Kistik fibrozis hastası çocukların KFTR gen mutasyon dağılımları Çizelge 4.17'de verilmiştir.

Çizelge 4.17. Kistik fibrozis hastası çocukların KFTR gen mutasyon dağılımları

KFTR gen mutasyonları	Kistik fibrozis	
	n	%
F508del/M470V	2	7,1
N1303K homozigot	1	3,6
F508del homozigot	4	14,2
2183AA>G/G85E	1	3,6
2183AA>G homozigot	1	3,6
G85E homozigot	1	3,6
Q220X/2694/T/G	1	3,6
2789+5G>A/R1162X	1	3,6
N1303K/F508del	1	3,6
F508del/R110C	1	3,6
1677delTA/2789+5G>A	1	3,6
D110H homozigot	1	3,6
c.3209G>A/R1070Q/6178R/S466X(TAG)	1	3,6
G178R/-	1	3,6
1677delTA/L732X	1	3,6
I148T homozigot	1	3,6
G542X homozigot	1	3,6
W1282X	1	3,6
F508del/1677delTA	1	3,6
G1247X	1	3,6
D1152H homozigot	1	3,6
Henüz belirlenmedi	1	3,6
Yok	2	7,1

Kistik fibrozis hastası çocukların fenotip sınıflaması Çizelge 4.18'de verilmiştir. Hastaların 6'sı (%21,4) hafif, 13'ü (%46,4) ağır fenotipe sahipti.

Çizelge 4.18. Kistik fibrozis hastası çocukların fenotip sınıflaması

	Kistik fibrozis	
	n	%
Hafif fenotip	6	21,4
Ağır fenotip	13	46,4
Sınıflama yapılamadı	9	32,1

Kistik fibrozis hastası çocukların Shwachman-Kulczycki skorları Çizelge 4.18'de verilmiştir.

Çizelge 4.19. Kistik fibrozis hastası çocukların Shwachman-Kulczycki skorları

	Kistik fibrozis
	Ortanca(IQR)
Shwachman-Kulczycki skoru (puan)	85 (75-90)

Kistik fibrozis hastası çocukların Shwachman-Kulczycki skorlarına göre sınıflandırılması Çizelge 4.20'de verilmiştir. Bu skorlamaya göre hastaların 12'si (%42,9) mükemmel 9'u (%32,1) iyi, 6'sı (%21,4) orta, 1'i (%3,6) ciddi zayıf durumdaydı.

Çizelge 4.20. Kistik fibrozis hastası çocukların Shwachman-Kulczycki skorlarına göre sınıflandırılması

Shwachman-Kulczycki skoru sınıflaması	Kistik fibrozis	
	n	%
Mükemmel (86-100 puan)	12	42,9
İyi (71-85 puan)	9	32,1
Orta (56-70 puan)	6	21,4
Zayıf (41-55 puan)	0	0
Ciddi zayıf (<40 puan)	1	3,6

Kistik fibrozis hastası çocuklarda kronik enfeksiyon ve kolonizasyon varlığı Çizelge 4.21'de verilmiştir. Hastaların 5'inde (%17,9) kronik enfeksiyon, 3'ünde *P.aeruginosa,* 7'sinde (%25) *S. aureus*, 1'inde (%3,6) *E. coli* kolonizasyonu vardı.

Çizelge 4.21. Kistik fibrozis hastası çocuklarda kronik enfeksiyon ve kolonizasyon varlığı

	Kistik fibrozis	
	n	%
Kronik enfeksiyon	5	17,9
Pseudomonas aeruginosa	3	10,7
Haemophilus influenza	0	0
Staphylococcus aureus	7	25
Burkholderia cepacia kompleksi	0	0
E.coli	1	3,6

Kistik fibrozis hastası çocuklarda bozulmuş açlık glukozu, pankreatik yetmezlik ve karaciğer hastalığı varlığı Çizelge 4.22'de verilmiştir. Hastaların 6'sında (%21,4) bozulmuş açlık glukozu, 26'sında (%92,9) pankreatik yetmezlik, 1'inde (%3,6) karaciğer hastalığı vardı.

Çizelge 4.22. Kistik fibrozis hastası çocuklarda bozulmuş açlık glukozu, pankreatik yetmezlik ve karaciğer hastalığı varlığı

	Kistik fibrozis	
	n	%
Bozulmuş açlık glukozu		
Var/yok	6/22	21,4/77,6
Pankreatik yetmezlik		
Var/yok	26/2	92,9/7,1
Karaciğer hastalığı		
Var/yok	1/27	3,6/96,4

Kistik fibrozis hastası çocukların son bir yılda hastanede yatış ve alevlenme sayıları Çizelge 4.23'de verilmiştir.

Çizelge 4.23. Kistik fibrozis hastası çocukların son bir yılda hastanede yatış ve alevlenme sayıları

	Kistik fibrozis
	Ortanca (IQR)
Hastanede yatış sayısı (<1 yıl) (n)	1 (1-2)
Alevlenme sayısı (<1 yıl) (n)	1(1-1,5)

Kistik fibrozis hastası çocukların tamamı pulmoner rehabilitasyon tedavisi alıyordu. Uyguladıkları pulmoner rehabilitasyon modalitelerinin dağılımı Çizelge 4.24'te verilmiştir.

Çizelge 4.24. Kistik fibrozis hastası çocukların uyguladığı pulmoner rehabilitasyon modalitelerinin dağılımı

Modaliteler	Kistik fibrozis	
	n	%
Perküsyon ve ek öneriler (trambolin, balon şişirme vb.)	6	21,4
Threshold PEP®	14	50
Threshold IMT®	2	7,1
Vest® ve threshold PEP®	1	3,6
Threshold IMT® ve triflo®	1	3,6
Aerobika®	1	3,6
Threshold PEP® ve threshold IMT®	2	7,1
Threshold PEP® ve volümetrik spirometre®	1	3,6

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların egzersiz yapma oranları benzerdi (p>0,05). Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların çoğunun düzenli egzersiz alışkanlığı yoktu (Çizelge 4.25).

Çizelge 4.25. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların egzersiz alışkanlıklarının karşılaştırılması

	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
Var/yok	0/28	0/100	1/22	4,3/95,7	0,451

Fisher's kesin ki-kare testi, p>0,05.

Kistik fibrozis hastası çocukların belirti ve bulguları Çizelge 4.26'da verilmiştir.

Çizelge 4.26. Kistik fibrozis hastası çocukların belirti ve bulguları

	Kistik fibrozis	
Belirti ve bulgular	n	%
Öksürük (var/yok)	20	71,4
• Prodüktif	18	64,3
• Kuru	2	7,1
İstirahatte dispne (var/yok)	1	3,6
Eforla dispne (var/yok)	8	28,6
Ortopne (var/yok)	1	3,6
Balgam (var/yok)	22	78,6
• Mukoid	2	7,1
• Pürülan	3	10,7
• Mukopürülan	16	57,1
Son iki haftada kilo kaybı (var/yok)	3	10,7
Yemek yerken problem (var/yok)	9	32,1
Gece terlemesi (var/yok)	7	25
Göğüs ağrısı (var/yok)	8	28,6
• İstirahatte	0	0
• Öksürükte	6	21,4
• Eforda	2	7,1
Hemoptizi (var/yok)	2	7,1

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların M. Borg ölçeğine göre efor dispne algılarının karşılaştırılması Çizelge 4.27'de verilmiştir. Kistik fibrozis hastası çocukların efor dispne algıları istatistiksel anlamlı olarak sağlıklıklardan yüksekti ($p<0,05$).

Çizelge 4.27. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların efor dispne algılarının karşılaştırılması

	Kistik fibrozis	Sağlıklı	p
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Efor dispne algısı (M. Borg) (0-10)	0 (0-1)	0 (0-0)	**0,011***

Mann Whitney U testi *p<0,05

Kistik fibrozis hastası çocukların 5'i (%17,9) iştahsızdı. Hastaların 3'ünün (%10,7) balgam ve öksürük nedeniyle 1'inin (%3,6) nazal polip nedeniyle yemek yeme isteği azalmıştı.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması Çizelge 4.28'de verilmiştir. Hasta çocukların FVC (L), FVC (%), FEV_1 (L), FEV_1 (%), PEF (%), $FEF_{\%25-75}$ (L), $FEF_{\%25-75}$ (%) değerleri sağlıklılardan istatistiksel anlamlı olarak daha azdı ($p<0,05$). Grupların FEV_1/FVC, PEF (L) değerleri benzerdi

(p>0,05). Hasta çocukların 8'inde (%28,6) restriktif tip, 5'inde (%17,9) obstrüktif tip, 4'ünde (%14,3) karma tip solunum fonksiyon bozukluğu 7'sinde (%25) küçük havayolu obstrüksiyonu vardı.

Çizelge 4.28. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

	Kistik fibrozis	Sağlıklı	Ort.Fark %95CI/U	p
	X±SS/Ortanca (IQR)	X±SS/Ortanca (IQR)		
FVC (L)	1,69 (1,31-2,41)	2,16 (1,78-4,07)	190,50	**0,013***
FVC (%)	77,25±22,71	100±17,06	-22,750 ((-34,268)-(-11,231))	**<0,001***
FEV_1 (L)	1,51 (0,99-2,14)	1,91 (1,59-3,39)	184	**0,009***
FEV_1 (%)	76,75±25,51	104,52±18,13	-27,771 ((-40,493)-(-15,050))	**<0,001***
FEV_1/FVC	85,39±10,12	89,19±6,11	-3,69 (-8,53-1,14)	0,131
PEF (L)	3,25 (2,01-4,06)	3,80 (2,90-6,07)	226	0,069
PEF (%)	76,18±22,93	93±16,16	-16,821 ((-28,227)-(-5,415))	**0,005***
$FEF_{\%25-75}$ (L)	1,69 (1,1-2,43)	2,43 (1,91-3,86)	169	**0,004***
$FEF_{\%25-75}$ (%)	74,32±37,53	114,78±29,33	-40,461 ((-59,741)-(-21,181))	**<0,001***

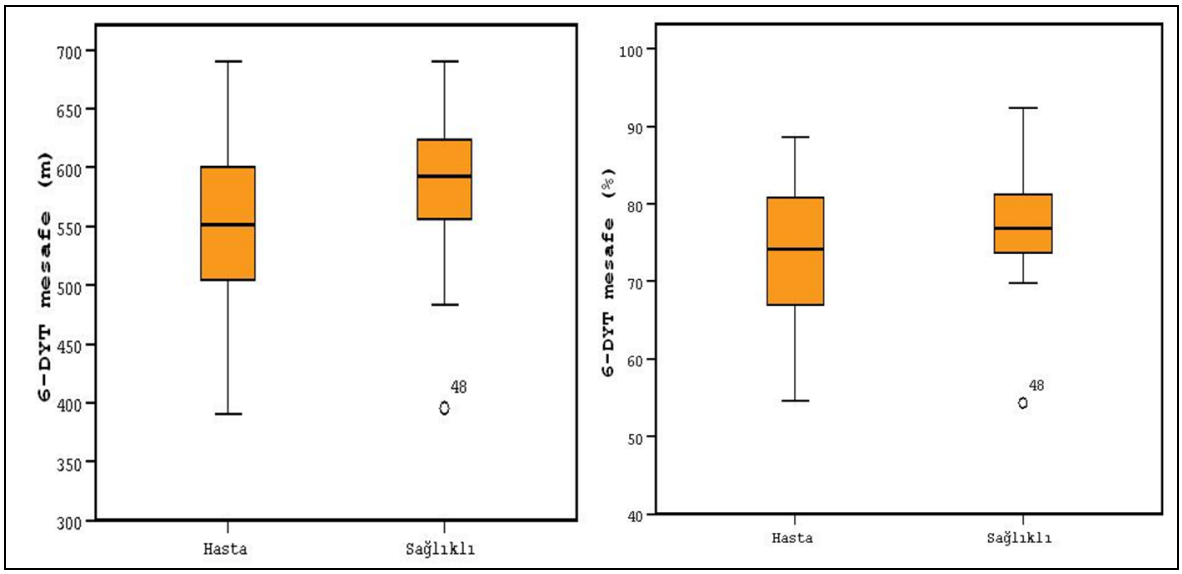
Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi, FEV_1: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmi, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV_1/FVC: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacminin zorlu vital kapasiteye oranı, PEF: Tepe ekspiratuar akım hızı, $FEF_{\%25-75}$: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı, *p<0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların 6-DYT istirahat vital bulguları,test sonu fark değerleri ve toplam mesafenin karşılaştırılması Çizelge 4.29'de verilmiştir. Kistik fibrozis hastası çocukların istirahat DKB, SF, dispne, yorgunluk algısı sağlıklı çocuklardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). İstirahat saturasyonu ve SKB fark değeri ise daha azdı (p<0,05). Grupların istirahat KH, zirve KH, SKB ve quadriseps femoris (QF) yorgunluk algıları benzerdi (p>0,05). Hasta çocukların 19'unun (%67,9) sağlıklı çocukların 13'ünün (%56,5) 6-DYT mesafesi beklenenin %80'inden azdı. Grupların 6-DYT mesafe ve beklenenin yüzdesi istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05) fakat, hasta çocukların 6-DYT mesafesi (35,35 m) klinik anlamlı alarak daha azdı (1-β= 0,36).

Çizelge 4.29. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların 6-DYT istirahat vital bulguları, test sonu fark değerleri ve toplam mesafenin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis	Sağlıklı	Ort.Fark %95CI/U	p
	X±SS/Ortanca (IQR)	X±SS/Ortanca (IQR)		
KH (istirahat) (atım/dk)	96,18±15,24	97,04±13,68	-0,86 (-9,09-7,36)	0,834
ΔKH (atım/dk)	42,71±17,37	47,70±26,79	-4,98 (-17,47-7,51)	0,427
KH (zirve) (atım/dk)	138,89±20,79	144,74±25,42	-5,84 (-18,84-7,15)	0,370
KH (zirve) (%)	66,46±10,41	69,09±12,20	-2,63 (-9-3,7)	0,409
SpO_2 (istirahat) (%)	97 (95-98)	98 (98-99)	168,5	**0,003***
ΔSpO_2 (%)	0 (-2-1)	0 (-1-0)	301	0,685
SKB (istirahat) (mmHg)	110 (100-110)	105 (100-110)	316,5	0,913
ΔSKB (mmHg)	8 (3-10)	10 (10-20)	193	**0,013***
DKB (istirahat) (mmHg)	70 (70-80)	70 (60-80)	203	**0,018***
ΔDKB (mmHg)	3,50 (0-10)	5 (0-10)	314	0,874
SF (istirahat) (soluk/dk)	24 (20-26)	20 (16-22)	149	**0,001***
ΔSF (soluk/dk)	8 (8-12)	8 (8-12)	270,5	0,281
Dispne (istirahat) (M. Borg) (0-10)	0 (0-0,25)	0 (0-0)	253	**0,039***
ΔDispne (M. Borg) (0-10)	2 (0,5-3)	1 (0-3)	258,5	0,223
Yorgunluk (istirahat) (M. Borg) (0-10)	0,25 (0-1,5)	0 (0-0)	205,5	**0,010***
ΔYorgunluk (M. Borg) (0-10)	2 (1-3)	1 (0-3)	239	0,076
QF (istirahat) (M. Borg) (0-10)	0 (0-1)	0 (0-0)	250,5	0,099
ΔQF yorgunluk (M. Borg) (0-10)	3 (2-4)	2 (1-3)	228,5	0,073
6-DYT mesafe (m)	555,21±80,02	590,57±74,96	-35,35 (-79,34-8,63)	0,113
6-DYT mesafe (%)	73,59±9,32	77,13±7,58	-3,54 (-8,39-1,31)	0,149

Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi, 6-DYT: 6 dakika yürüme testi, KH: Kalp hızı, SpO_2: Saturasyon, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SF: Solunum frekansı, M. Borg: Modifiye Borg ölçeği, QF: Quadriseps femoris, *p<0,05.



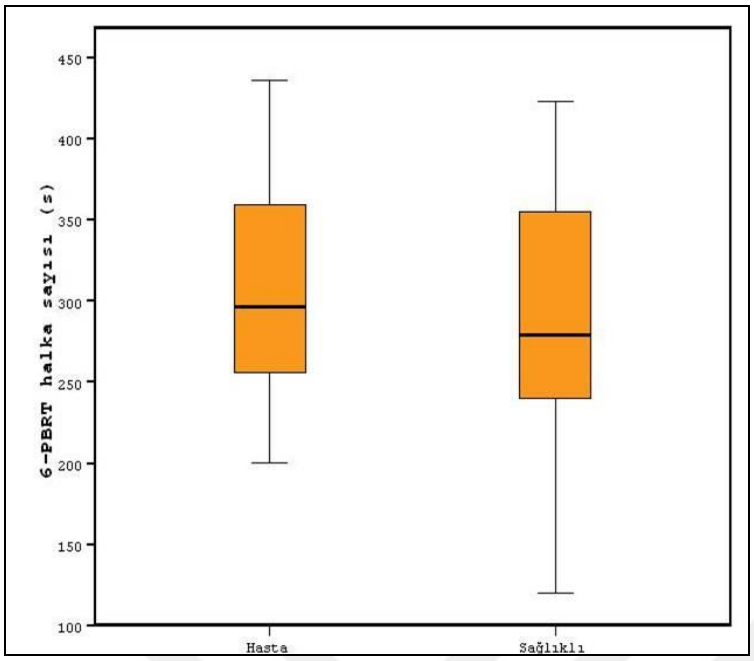
Şekil 4.2. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ölçülen ve beklenenin yüzdesi 6-DYT değerlerinin karşılaştırılması

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların 6-PBRT istirahat vital bulguları, test sonu fark değerleri ve toplam halka sayılarının karşılaştırılması Çizelge 4.30'da verilmiştir. Kistik fibrozis hastası çocukların istirahat SF, dispne ve yorgunluk fark değerleri sağlıklılardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). İstirahat SpO_2 ve SF fark değeri ise daha azdı ($p<0,05$). Grupların istirahat KH, SKB, DKB, dispne, yorgunluk, kol yorgunluğu algısı ve 6-PBRT toplam halka sayıları benzerdi ($p>0,05$).

Çizelge 4.30. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların 6-PBRT istirahat vital bulguları, test sonu fark değerleri ve toplam halka sayılarının karşılaştırılması

	Kistik fibrozis	Sağlıklı	Ort. Fark %95CI/U	p
	X±SS/ Ortanca (IQR)	X±SS/ Ortanca (IQR)		
KH (istirahat) (atım/dk)	99,25±14,46	95,70±11,51	3,55 (-3,92-11,02)	0,344
ΔKH (atım/dk)	8 (3,5-17)	14 (5-20)	263	0,263
KH (zirve) (atım/dk)	109,32±16	108,09±12,34	1,23 (-6,94-9,41)	0,763
KH (zirve) (%)	52,28±7,83	51,57±5,61	0,71 (-3,20-4,62)	0,716
SpO_2 (istirahat) (%)	97 (95-98)	98 (98-98)	111,5	**<0,001***
ΔSpO_2 (%)	0 (-1-1)	0 (-1-0)	321	0,984
SKB (istirahat)(mmHg)	107,5 (100-110)	105 (100-110)	318,5	0,945
ΔSKB (mmHg)	5 (0-10)	5 (0-10)	289,5	0,529
DKB (istirahat) (mmHg)	70 (67,5-72,5)	70 (60-80)	284	0,451
ΔDKB (mmHg)	0 (0-10)	5 (0-10)	299	0,646
SF (istirahat) (soluk/dk)	24 (20-26)	20 (16-24)	159,5	**0,001***
ΔSF (soluk/dk)	4 (4-8)	4 (0-8)	210,5	**0,024***
ΔDispne (M. Borg) (0-10)	0,25 (0-1,5)	0 (0-0)	219	**0,030***
Yorgunluk (istirahat) (M. Borg) (0-10)	0 (0-0,75)	0 (0-0,5)	291	0,465
ΔYorgunluk (M. Borg) (0-10)	1 (0-3)	0 (0-0,5)	212,5	**0,030***
Kol yorgunluğu (istirahat) (M. Borg) (0-10)	0 (0-1)	0 (0-0)	262,5	0,140
ΔKol yorgunluğu (M. Borg) (0-10)	3,48±1,73	2,65±1,61	0,82 (-0,11-1,77)	0,085
6-PBRT halka sayısı (s)	296,5 (256-359)	279 (230-371)	278	0,405

Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi, 6-PBRT: 6 dakika Pegboard ve Ring testi, KH: Kalp hızı, , SpO_2: Saturasyon, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SF: Solunum frekansı, M. Borg: Modifiye Borg ölçeği,*$p<0,05$.



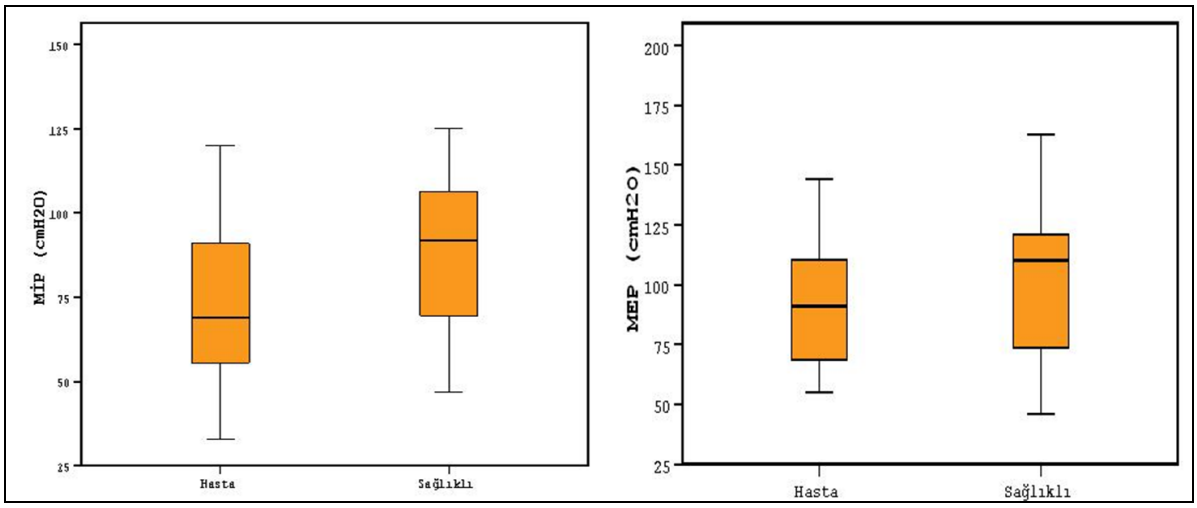
Şekil 4.3. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların 6-PBRT toplam halka sayılarının karşılaştırılması

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların solunum kas kuvveti değerleri Çizelge 4.31'de verilmiştir. Kistik fibrozis hastası çocukların MİP ve %MİP değerleri istatistiksel anlamlı olarak sağlıklılardan daha azdı ($p<0,05$), MEP ve %MEP değerleri ise benzerdi ($p>0,05$). Kistik fibrozis hastası çocukların 9'unun (%32,1) %MİP'i, 10'unun (%35,7) %MEP'i beklenenin%80'inden azdı.

Çizelge 4.31. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis	Sağlıklı	Ort.fark %95CI/U	p
	X±SS/Ortanca (IQR)	X±SS/Ortanca (IQR)		
MİP (cmH_2O)	69 (55,5-91)	92 (69-107)	204,5	**0,026***
MİP (%)	92,04±27,26	110,72±31,44	-18,68 [(-35,20-(2,16)]	**0,027***
MEP (cmH_2O)	92,5±25,58	107,52±38,96	-15,02 (-33,27-3,23)	0,105
MEP (%)	92,89±27,58	105,31±32,04	-12,41 (-29,18-4,36)	0,143

Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi, MİP: Maksimum inspiratuar basınç, MEP: Maksimum ekspiratuar basınç, *p<0,05.



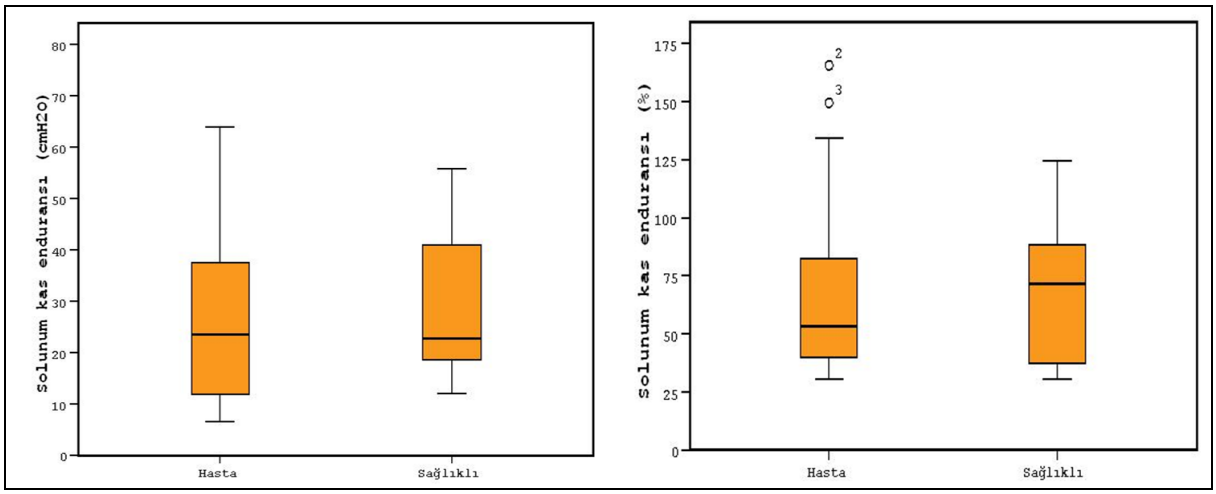
Şekil 4.4. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların MİP ve MEP değerlerinin karşılaştırılması

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların solunum kas enduransı ve solunum kas enduransı testi fark değerlerinin karşılaştırılması Çizelge 4.32'de verilmiştir. Hasta ve sağlıklı çocukların ölçülen ve beklenenin yüzdesi solunum kas enduransı, istirahat KH, dispne, KH ve dispne fark değerleri istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Hasta çocukların istirahat SpO_2'si sağlıklılardan istatistiksel anlamlı olarak daha azdı ($p<0,05$). Sağlıklı çocukların dispne fark değerleri hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Çizelge 4.32. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların solunum kas enduransı ve solunum kas enduransı testi fark değerlerinin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis	Sağlıklı	Ort. Fark%95 CI/U	p
	X±SS/Ortanca (IQR)	X±SS/Ortanca (IQR)		
Solunum kas enduransı (cmH_2O)	23,5 (11,9-37,5)	22,8 (18,4-42)	252	0,185
Solunum kas enduransı (%)	53,5 (39,81-82,5)	71,53 (37,17-91,7)	319	0,955
KH (istirahat) (atım/dk)	96,5±15,84	95,3±11,82	1,19 (-6,82-9,21)	0,766
SpO_2 (istirahat) (%)	97 (95,5-98)	98 (97-99)	147	**0,001***
Dispne (istirahat) (M. Borg) (0-10)	0 (0-0)	0 (0-0)	301	0,506
ΔKH (atım/dk)	3,5 (1-8,5)	7 (2-18)	243	0,133
ΔSpO_2 (%)	0,82±1,98	0,3±1,77	0,51 (-0,55-1,58)	0,336
ΔDispne (M. Borg) (0-10)	0,25 (0-1)	1 (0-3)	220	**0,045***

Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi, KH: Kalp hızı, M. Borg: Modifiye Borg ölçeği SpO_2: Saturasyon, *$p<0,05$.



Şekil 4.5. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ölçülen ve beklenenin yüzdesi solunum kas enduransı değerlerinin karşılaştırılması

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların periferik kas kuvveti karşılaştırması Çizelge 4.33'de verilmiştir. Hasta çocukların ölçülen sağ diz ekstansör kas kuvveti (p= 0,052), beklenen değerlerin yüzdesi olarak ifade edilen diz ekstansör ve omuz abdüktör kas kuvveti değerleri sağlıklılardan istatistiksel anlamlı olarak daha azdı (p<0,05). Grupların ölçülen sol diz ekstansör, sağ ve sol omuz abdüktör kas kuvveti değerleri istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05). Kistik fibrozis hastası çocukların 25'inin (%92,6) sağ, 22'sinin (%81,5) sol diz ekstansör, 12'sinin (%44,4) sağ ve 20'sinin (%74,1) sol omuz abdüktör kas kuvveti beklenenin %80'inin altındaydı.

Çizelge 4.33. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis (n=27)	Sağlıklı (n=28)	U	p
	X±SS/Ortanca (IQR)	X±SS/Ortanca (IQR)		
Omuz abduktörleri (Sağ) (N)	103 (85-138)	127 (94,60-180)	226,5	0,102
%Omuz abduktörleri (Sağ) (N)	79,77 (65,61-104,12)	102,33 (83,92-125,51)	170,5	**0,006***
Omuz abduktörleri (Sol) (N)	92 (70-118)	99 (79,20-193)	223	0,088
%Omuz abduktörleri (Sol) (N)	70,44 (55,93-87,63)	88,13 (79,57-111,36)	158	**0,003***
Diz ekstansörleri (Sağ) (N)	121 (103-211)	167 (134-325)	210,5	**0,052***
%Diz ekstansörleri (Sağ) (N)	61,60 (52,44-71,28)	82,07 (68,15-100,27)	146	**0,001***
Diz ekstansörleri (Sol) (N)	129 (107-211)	162 (138-374)	219,5	0,076
%Diz ekstansörleri (Sol) (N)	61,60 (53,60-71,28)	93,98 (64,74-109,46)	157,5	**0,003***

Mann Whitney U testi, N:Newton, *p<0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların istirahatte, 6-DYT sırasında ve toparlanmada ölçülen QF kas oksijen saturasyonu, toplam hemoglobin seviyeleri ve fark değerlerinin karşılaştırılması Çizelge 4.34'te verilmiştir. Kistik fibrozis hastası çocukların THb_{min}, Thb_{max} ($p<0,05$) veTHb_{top} değerleri sağlıklı çocuklardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,059$), $SmO_{2ort\text{-}min}$ değerleri ise daha azdı ($p=0,059$). Grupların $SmO_{2istirahat}$, SmO_{2min}, SmO_{2max}, SmO_{2top}, $SmO_{2top\text{-}ort}$, ΔSmO_2 ve ΔTHb değerleri istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Hastalarda SmO_{2min} istatistiksel anlamlılığa yakın ($1-\beta=0,47$) daha azdı.

Çizelge 4.34. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların istirahatte,6-DYT sırasında ve toparlanmada ölçülen kas oksijen saturasyonu, toplam hemoglobin seviyesi ve fark değerlerinin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis (n=27)	Sağlıklı (n=22)	Ort.fark %95CI/U	p
	X±SS/Ortanca (IQR)	X±SS/Ortanca (IQR)		
$SmO_{2istirahat}$ (%)	93 (90-96)	94 (84-96)	278,5	0,879
SmO_{2min} (%)	37 (29-41)	41 (30-51)	208,5	0,075
SmO_{2max} (%)	54 (48-63)	61 (48-73)	233,5	0,201
ΔSmO_2 (%)	19 (12-24)	15 (11-21)	276,5	0,680
$SmO_{2ort\text{-}min}$ (%)	38 (30-41)	41,5 (35-51)	203	**0,059***
$SmO_{2ort\text{-}max}$ (%)	52 (47-62)	59,5 (47-70)	234	0,205
ΔSmO_{2ort} (%)	17 (10-20)	14 (10-19)	270,5	0,594
SmO_{2top} (%)	58,89±15,51	55,77±16,20	3,11 (-6,02-12,25)	0,496
$SmO_{2top\text{-}ort}$ (%)	57,52±15,62	55,41±15,08	2,1 (-6,77-10,99)	0,635
$THb_{istirahat}$ (g/dl)	12,26±0,74	12,25±0,48	0,01 (-0,35-0,38)	0,932
THb_{min} (g/dl)	12,15 (12-12,36)	11,87 (11,70-12,19)	177	**0,016***
Thb_{max} (g/dl)	12,49 (12,27-12,64)	12,21 (12,05-12,58)	181,5	**0,020***
ΔTHb (g/dl)	0,27 (0,16-0,42)	0,25 (0,14-0,35)	251,5	0,360
THb_{top} (g/dl)	12,33±0,34	12,11±0,44	0,21 (-0,008-0,43)	**0,059***

Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi, SmO_2: Kas oksijen saturasyonu, $SmO_{2istirahat}$: İstirahat kas oksijen saturasyonu, SmO_{2min}: Test sırasında minumum kas oksijen saturasyonu, SmO_{2max}: Test sırasında maksimum kas oksijen saturasyonu, $SmO_{2ort\text{-}min}$: Test sırasında minumum ortalama kas oksijen saturasyonu, $SmO_{2ort\text{-}max}$: Test sırasında maksimum ortalama kas oksijen saturasyonu, SmO_{2top}: Toparlanma kas oksijen saturasyonu, $SmO_{2top\text{-}ort}$: Toparlanma ortalama kas oksijen saturasyonu, THb: Toplam hemoglobin seviyesi, $THb_{istirahat}$: İstirahat toplam hemoglobin seviyesi, THb_{min}: Test sırasında minumum toplam hemoglobin seviyesi, Thb_{max}: Test sırasında maksimum toplam hemoglobin seviyesi, THb_{top}: Toparlanma toplam hemoglobin seviyesi, *$p<0,05$.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların istirahatte, 6-PBRT sırasında ve toparlanmada ölçülen deltoid kas oksijen saturasyonu, toplam hemoglobin seviyeleri ve fark değerlerinin

karşılaştırılması Çizelge 4.35'te verilmiştir. Hasta çocukların $THb_{istirahat}$ değerleri sağlıklı çocuklardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Hastaların ΔTHb değerleri sağlıklı çocuklardan istatistiksel anlamlı olarak daha azdı ($p<0,05$). Grupların $SmO_{2istirahat}$, SmO_{2min}, SmO_{2max}, $SmO_{2ort\text{-}min}$, $SmO_{2ort\text{-}max}$, SmO_{2top}, $SmO_{2top\text{-}ort}$, ΔSmO_2, THb_{min}, Thb_{max} ve THb_{top} istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$).

Çizelge 4.35. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların istirahatte, 6-PBRT sırasında ve toparlanmada ölçülen kas oksijen saturasyonu, toplam hemoglobin seviyesi ve fark değerlerinin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis (n=28)	Sağlıklı (n=22)	Ort.fark %95CI/U	p
	X±SS/Ortanca (IQR)	X±SS/Ortanca (IQR)		
$SmO_{2istirahat}$ (%)	93 (90-94)	93 (92-95)	275	0,512
SmO_{2min} (%)	51,11±16,11	52,05±20,30	-0,93 (-11,28-9,40)	0,856
SmO_{2max} (%)	71,39±11,78	71,59±16,90	-0,19 (-8,36-7,96)	0,961
ΔSmO_2 (%)	16,5 (11,5-23,5)	20 (13-25)	276,5	0,538
$SmO_{2ort\text{-}min}$ (%)	53 (43-61)	55,5 (41-66)	295,5	0,807
$SmO_{2ort\text{-}max}$ (%)	69,89±11,79	70,09±17,85	-0,19 (-8,64-8,25)	0,963
ΔSmO_{2ort} (%)	14 (10-20)	15,5 (12-23)	274	0,506
SmO_{2top} (%)	71,11±14,45	65,82±19,93	5,28 (-4,48-15,06)	0,282
$SmO_{2top\text{-}ort}$ (%)	69,36±14,29	65,09±19,48	4,26 (-5,33-13,86)	0,376
$THb_{istirahat}$ (g/dl)	12,40±0,65	12,03±0,43	0,36 (0,04-0,69)	**0,027***
THb_{min} (g/dl)	11,91 (11,64-12,18)	11,60 (11,47-12,05)	234,5	0,151
Thb_{max} (g/dl)	12,27 (11,96-12,58)	12,27 (11,85-12,86)	297,5	0,837
ΔTHb (g/dl)	0,19 (0,15-0,40)	0,35 (0,23-0,62)	205	**0,044***
THb_{top}(g/dl)	12,01 (11,77-12,39)	11,68 (11,54-12,40)	249,5	0,253

Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi, SmO_2: Kas oksijen saturasyonu, $SmO_{2istirahat}$: İstirahat kas oksijen saturasyonu, SmO_{2min}: Test sırasında minumum kas oksijen saturasyonu, SmO_{2max}: Test sırasında maksimum kas oksijen saturasyonu, $SmO_{2ort\text{-}min}$: Test sırasında minumum ortalama kas oksijen saturasyonu, $SmO_{2ort\text{-}max}$: Test sırasında maksimum ortalama kas oksijen saturasyonu, SmO_{2top}: Toparlanma kas oksijen saturasyonu, $SmO_{2top\text{-}ort}$: Toparlanma ortalama kas oksijen saturasyonu, THb: Toplam hemoglobin seviyesi, $THb_{istirahat}$: İstirahat toplam hemoglobin seviyesi, THb_{min}: Test sırasında minumum toplam hemoglobin seviyesi, Thb_{max}: Test sırasında maksimum toplam hemoglobin seviyesi, THb_{top}: Toparlanma toplam hemoglobin seviyesi, *p<0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların gözler açık ve kapalı, yumuşak ve sert zeminde statik postüral stabilite indekslerinin karşılaştırılması Çizelge 4.36'de verilmiştir."Biodex Biosway ® Portable Balance System" sistemi >27 kg bireylerde ölçüm yaptığından 17 KF hastası ve 15 sağlıklı çocuk verisi sunulmuştur. Kistik fibrozis hastası

çocukların gözler açık yumuşak zeminde medial-lateral stabilite indeksi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Grupların gözler açık ve kapalı sert zemin, gözler kapalı yumuşak zemindeki statik postüral stabilite indeksleri, gözler açık yumuşak zemindeki genel stabilite indeksi, anterior-posterior stabilite indeksi ve salınım indeksleri benzerdi (p>0,05).

Çizelge 4.36. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların gözler açık ve kapalı, yumuşak ve sert zeminde statik postüral stabilite indekslerinin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis (n=17)	Sağlıklı (n=15)	Ort.fark %95CI/U	p
	X±SS/Ortanca (IQR)	X±SS/Ortanca (IQR)		
Gözler açık sert zemin				
• Genel stabilite indeksi (%)	0,8 (0,6-1,2)	1 (0,7-1,2)	103,5	0,362
• AP stabilite indeksi (%)	0,7 (0,4-1)	0,9 (0,6-1)	101	0,314
• ML stabilite indeksi (%)	0,3 (0,2-0,5)	0,4 (0,2-0,6)	112	0,552
• Genel salınım indeksi (%)	0,46 (0,39-0,71)	0,56 (0,44-0,82)	116,5	0,678
• AP salınım indeksi (%)	0,45 (0,39-0,71)	0,57 (0,39-0,86)	116	0,664
• ML salınım indeksi (%)	0,29 (0,26-0,40)	0,32 (0,19-0,47)	123	0,865
Gözler açık yumuşak zemin				
• Genel stabilite indeksi (%)	1,88±0,92	1,47±0,62	0,40 (-0,18-0,99)	0,169
• AP stabilite indeksi (%)	1,1 (0,9-1,8)	0,85 (0,7-1,7)	92,5	0,292
• ML stabilite indeksi (%)	0,9 (0,6-1,1)	0,6 (0,5-0,9)	69,5	**0,048***
• Genel salınım indeksi (%)	0,83 (0,69-1,25)	0,8 (0,61-1,07)	93,5	0,311
• AP salınım indeksi (%)	1,05±0,48	0,86±0,35	0,19 (-0,12-0,5)	0,226
• ML salınım indeksi (%)	0,69±0,24	0,55±0,20	0,13 (-0,03-0,29)	0,116
Gözler kapalı sert zemin				
• Genel stabilite indeksi (%)	1,3 (1,1-1,4)	1,2 (0,7-2)	113,5	0,596
• AP stabilite indeksi (%)	1 (0,8-1,1)	0,9 (0,6-1,7)	123	0,865
• ML stabilite indeksi (%)	0,6 (0,4-1)	0,4 (0,2-0,9)	94	0,204
• Genel salınım indeksi (%)	0,76 (0,6-0,95)	0,73 (0,38-1,04)	123,5	0,880
• AP salınım indeksi (%)	0,76 (0,6-0,9)	0,75 (0,43-1,13)	116	0,664
• ML salınım indeksi (%)	0,42 (0,36-0,46)	0,33 (0,16-0,57)	102	0,335
Gözler kapalı yumuşak zemin				
• Genel stabilite indeksi (%)	2,6±0,9	2,57±1,11	0,02 (-0,70-0,76)	0,937
• AP stabilite indeksi (%)	2,02±0,81	1,97±0,88	0,05 (-0,57-0,67)	0,865
• ML stabilite indeksi (%)	1 (0,9-1,4)	1,15 (0,8-1,8)	115,5	0,889
• Genel salınım indeksi (%)	1,34 (1,16-1,98)	1,34 (1,13-1,68)	114,5	0,858
• AP salınım indeksi (%)	1,49±0,49	1,55±0,73	-0,05 (-0,5-0,39)	0,791
• ML salınım indeksi (%)	0,85 (0,73-1,25)	0,97 (0,67-1,28)	85,5	0,183

Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi, AP:Anterior-posterior ML:Medial-lateral, *p<0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların sağ alt ekstremite dinamik postüral stabilite puanları sol alt ekstremite anterior, posteromedial ve posterolateral uzanma mesafeleri ile posteromedial ve posterolateral ölçüm değerleri benzerdi (p>0,05). Hasta çocukların anterior ölçüm değerleri sağlıklılardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Çizelge 4.37) (p<0,05).

Çizelge 4.37. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların dinamik postüral stabilite puanlarının karşılaştırılması

	Kistik fibrozis	Sağlıklı	Ort. Fark %95 CI/U	p
	X±SS/Ortanca (IQR)	X±SS/Ortanca (IQR)		
Sağ alt ekstremite				
• Anterior (cm)	75,26±17,36	74,61±13,02	0,65 (-8,14-9,45)	0,882
• Posteromedial (cm)	59,79±15,35	67,09±18,22	-7,3 (-16,74-2,14)	0,127
• Posterolateral (cm)	75,06±18,76	74,10±20,35	0,95 (-10,06-11,98)	0,862
• Anterior ölçüm	1,06±0,21	0,99±0,22	0,07 (-0,02-0,16)	0,132
• Posteromedial ölçüm	0,87 (0,72-0,97)	0,87 (0,74-0,94)	309	0,806
• Posterolateral ölçüm	1,06±0,22	0,97±0,16	0,08 (-0,02-0,19)	0,114
Sol alt ekstremite				
• Anterior (cm)	75,18±16,78	71,74±14,02	3,43 (-5,38-12,26)	0,437
• Posteromedial (cm)	61,89±16,04	63,36±14,36	-1,46 (-10,12-7,18)	0,734
• Posterolateral (cm)	71,33 (64,33-94,33)	76 (61,67-89,67)	307,5	0,784
• Anterior ölçüm	1,06±0,19	0,95±0,12	0,1 (0,01-0,2)	**0,017***
• Posteromedial ölçüm	0,87±0,18	0,84±0,14	0,03 (-0,06-0-12)	0,497
• Posterolateral ölçüm	1,07 (0,95-1,22)	0,98 (0,92-1,11)	256,5	0,215

Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi, *p<0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması Çizelge 4.38'de verilmiştir. Çok sensörlü fiziksel aktivite monitörünü takmak istemeyen hasta ve sağlıklı çocuklar olduğundan 25 KF hastası, 18 sağlıklı çocuk verisi sunulmuştur. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların toplam enerji harcaması, fiziksel aktivite süresi, yatarak geçen süre, aktif enerji harcaması, adım sayısı, uyku süresi ve ortalama MET değerleri istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05).

Çizelge 4.38. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis (n=25)	Sağlıklı (n=18)	Ort.fark %95CI/U	p
	X±SS/Ortanca (IQR)	X±SS/Ortanca (IQR)		
Toplam enerji harcaması (joule/gün)	5777 (4544-7348)	6860 (5907-8451)	152	0,072
Fiziksel aktivite süresi (>3MET) (dk/gün)	216,28±132,24	171,5±92,24	44,78 (-29,49-119,05)	0,230
Yatarak geçen süre (dk/gün)	540 (502-561)	560 (517-609)	198	0,506
Aktif enerji harcaması (joule/gün)	1764 (847-3174)	2010,5 (1158-2876)	220	0,902
Adım sayısı (adım/gün)	9406,84±4898,5	9465,61±2639,31	-58,77 (-2627,78-2510)	0,960
Uyku süresi (dk/gün)	446,08±54,12	448,33±58,56	-0,73 (-47,68-46,22)	0,975
Ortalama MET (MET/gün)	1,85±0,35	1,71±0,23	0,14 (-0,04-0,33)	0,135

Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi, MET: Metabolik eş değer, p>0,05

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların günlük adım sayısına göre fiziksel aktivite seviyesi sınıflamasının karşılaştırılması Çizelge 4.39'da verilmiştir. Grupların günlük adım sayısına göre fiziksel aktivite seviyesi sınıflamaları istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05). Hastaların 14'ü (%56), sağlıklıların 8'i (%44,4) inaktif, hastaların 3'ü (%12) ve sağlıklıların 1'i (%5,6) çok aktifti.

Çizelge 4.39. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların günlük adım sayısına göre fiziksel aktivite seviyesi sınıflamasının karşılaştırılması

	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
İnaktif					
• Erkekler için: <10000 adım/gün	14	56	8	44,4	
• Kadınlar için: <7000 adım/gün					
Az aktif					
• Erkekler için: 10000-12499 adım/gün	3	12	5	27,8	
• Kadınlar için: 7000-9499 adım/gün					
Biraz aktif					
• Erkekler için: 12500-14999 adım/gün	0	0	2	11,1	0,288
• Kadınlar için: 9500-11999 adım/gün					
Aktif					
• Erkekler için: 15000-17499 adım/gün	5	20	2	11,1	
• Kadınlar için: 12000-14499 adım/gün					
Çok aktif					
• Erkekler için: ≥17500 adım/gün	3	12	1	5,6	
• Kadınlar için: ≥14500 adım/gün					

Ki-kare testi, p>0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ortalama MET'e göre fiziksel aktivite seviyesi sınıflamasının karşılaştırılması Çizelge 4.40'da verilmiştir. Grupların ortalama MET'e göre fiziksel aktivite seviyesi sınıflamaları istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05). Hastaların 4'ü (%16) sağlıklıların 3'ü (%16,7) inaktifti.

Çizelge 4.40. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların ortalama MET'e göre fiziksel aktivite seviyesi sınıflamasının karşılaştırılması

	Kistik fibrozis		Sağlıklı		p
	n	%	n	%	
İnaktif (≤1,5 MET)	4	16	3	16,7	1,000
Az aktif (1,5-3,99 MET)	21	84	15	83,3	

Fisher's kesin ki-kare testi, MET: Metabolik eş değer, p>0,05.

Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi (CFQ-R) puanlarının karşılaştırılması Çizelge 4.41'de verilmiştir. 6-13 yaş KF hastası çocukların fiziksel işlevsellik, tedavi yükü ve solunum bulguları puanları, 14 yaş üzeri KF hastası çocukların ise tedavi yükü puanları sağlıklılardan istatistiksel anlamlı olarak daha azdı (p<0,05). 6-13 yaş çocukların duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik, beden görünümü, beslenme bozuklukları ve sindirim bulguları puanları, 14 yaş üzeri çocukların ise fiziksel işlevsellik, rol işlevselliği, duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik, beslenme bozuklukları, sağlık algısı, solunum ve sindirim bulguları puanları benzerdi (p>0,05). 14 yaş üzeri sağlıklı çocukların canlılık, beden görünümü, tartı puanları hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha azdı (p<0,05).

Çizelge 4.41. Kistik fibrozis hastası ve sağlıklı çocukların Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi puanlarının karşılaştırılması

	Kistik fibrozis	Sağlıklı	Ort.fark %95CI/U	p
	X±SS/Ortanca (IQR)	X±SS/Ortanca (IQR)		
6-13 yaş				
Fiziksel işlevsellik (0-100)	61,11±22,81	75,34±14,9	[-14,23 (-27,49-(-0,97)]	**0,036***
Duygusal işlevsellik (0-100)	83,33 (75-87,5)	81,25 (75-87,5)	174,5	0,964
Sosyal işlevsellik (0-100)	50,82±17,20	59,82±13,91	-8,99 (-19,59-1,6)	0,094
Beden görünümü (0-100)	72,22 (55,55-88,88)	88,88 (66,66-100)	129,5	0,162
Beslenme bozuklukları (0-100)	77,77 (33,33-88,88)	88,88 (72,20-100)	114	0,062
Tedavi yükü (0-100)	64,64±18,98	100±0,00	-35,35 [(-45,01-(-25,7)]	**<0,001***
Solunum bulguları (0-100)	83,33 (66,66-91,66)	100 (100-100)	65,5	**0,001***
Sindirim bulguları (0-100)	66,66 (66,66-100)	66,66 (66,66-83,33)	156	0,463
14 yaş ve üzeri				
Fiziksel işlevsellik (0-100)	78,47±19,62	90,47±9,54	-12 (-32,77-8,77)	0,214
Rol işlevselliği (0-100)	91,66 (91,66-100)	100 (83,33-100)	20	0,879
Canlılık (0-100)	77,77±13,61	61,08±13,59	16,69 (-0,04-33,34)	**0,049***
Duygusal işlevsellik (0-100)	80 (80-93,33)	80 (66,66-80)	13,5	0,260
Sosyal işlevsellik (0-100)	75,92±15,58	66,66±19,24	9,25 (-12,38-30,89)	0,367
Beden görünümü (0-100)	100 (100-100)	66,66 (33,33-100)	7,5	**0,036***
Beslenme bozuklukları (0-100)	100 (100-100)	100 (77,77-100)	12	0,082
Tedavi yükü (0-100)	55,55 (33,33-66,66)	100 (88,88-100)	0	**0,002***
Sağlık algısı (0-100)	81,47±16,73	79,36±14,95	2,11 (-17,20-21,44)	0,814
Tartı (0-100)	100 (66,66-100)	0 (0-100)	8	**0,047***
Solunum bulguları (0-100)	65,74±25,68	83,33±14,70	-17,59 (-42,61-7,43)	0,150
Sindirim bulguları (0-100)	88,88 (88,88-100)	88,88 (77,77-88,88)	12	0,161

Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi, *p<0,05

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli sonuçları KF hastası çocuklarda fonksiyonel egzersiz kapasitesi klinik olarak, inspiratuar, alt ve üst ekstremite kas kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi azalmış, solunum fonksiyonları, yaşam kalitesi ölçeğinin bazı alt parametreleri (fiziksel işlevsellik, solunum bulguları ve tedavi yükü) kötüleşmiş; eforla dispne algısı artmıştı. Hastaların %75'inin klinik durumu iyiydi ve üst ekstremite egzersiz kapasitesi, ekspiratuar kas kuvveti, solunum kas enduransı, statik ve dinamik denge korunmuştu. Hastaların istirahat ve aktivitede toplam hemoglobin seviyesi artmıştı ve hem alt hem üst ektremite submaksimal aktivite sırasında kas oksjien saturasyonu sağlıklılardan daha çok azaldı. Hastalarda kronik enfeksiyon, kolonizasyon ve pankreatik yetmezlik yaygındı. Hastaların tamamı havayolu temizleme tekniklerini uyguluyordu.

Çalışmamızın üstünlükleri; çalışmamızda KF hastası çocukların değerlendirilmesi güvenilir, geçerli ve standart yöntemler ile yapılmıştır. Kalite kontrol için çalışmaya başlamadan önce ve devam ederken değerlendirmelerinin doğru yöntemler ile yapılıp yapılmadığı, ölçüm cihazlarının kalibrasyonları ve cihazların kullanım yöntemleri belli aralıklar ile kontrol edilmiştir. Çalışmamız KF hastası çocuklarda üst ekstremite egzersiz kapasitesinin değerlendirildiği ve submaksimal efor sırasında kas oksijeni ve hemoglobin seviyesinin ölçüldüğü ilk çalışmadır.

Kistik fibrozis kronik, ilerleyici, obstrüktif tip solunum fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Havayolu direncinde artış, hava tuzaklanması, akım hızlarında azalma akciğer hacim ve kapasitelerinin azalmasına neden olur [6]. Akciğer hastalığının şiddetinin belirlenmesi için spirometrik ölçümlerde FEV_1 parametresi özellikle takip edilir ve KF hastalarında FEV_1'de yıllık yaklaşık %2-3 kayıp beklenir. Kistik fibrozis hastalarında restriktif tip solunum fonsiyon bozuklukları da görülebilmektedir [157]. Bu hastalarda cinsiyet, genotip, yenidoğan taraması pozitifliği, mekonyum ileus varlığı ve pankreas etkilenimi, enfeksiyon, inflamasyon, mukus tıkaçları, beslenme, pulmoner alevlenme ve solunum yolu hastalıkları solunum fonksiyon bozukluğunun şiddetini belirleyen etkenlerdir [6]. Çalışmamızda KF hastası çocukların$\%FEV_1$ (%76,75±25,51), %FVC (%77,25±22,71), %PEF (%76,18±22,93), $\%FEF_{\%25-75}$ (%74,32±37,53) değerleri azalmıştı. Hasta çocukların 8'inde (%28,6) restriktif tip, 5'inde (%17,9) obstrüktif tip,

4'ünde (%14,3) hem obstrüktif hem restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu ve 7'sinde (%25) küçük havayolu obstrüksiyonu vardı. Literatürde KF hastası çocuklarda solunum fonksiyonlarını inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Çalışmalardan bazıları KF hastalarında akciğer hacim ve kapasitelerinin korunduğunu [12] bazıları ise azaldığını göstermiştir [6, 33, 136, 212]. Zeren ve arkadaşlarının [33] yaşları 11,66±2,42 yıl olan 18 KF hastasında yaptıkları çalışmada $\%FEV_1$ (%79,36±13,6) ve %PEF'in (%78,38±17,37) çalışmamızla benzer olarak azaldığı gösterilmiştir. Santana ve arkadaşlarının [159] yaşları 13,4±0,5 yıl olan 45 KF hastasında yaptığı çalışmada ortalama $\%FEV_1$'in (%77,3±3,3) çalışmamızla benzer olarak azaldığı bulunmuştur. Stollar ve arkadaşlarının [212] yaşları 10,5±4,7 yıl, Shwachman-Kulczycki skoru 70 puan olan 43 KF hastasında yaptıkları çalışmada $\%FEV_1$ (%59,2±26), %FVC (%70,4±25,9) ve $\%FEF_{\%25-75}$ (%47,4±35,8) azalmıştı fakat çalışmamızda KF hastalarında ortalama akciğer hacimleri ($\%FEV_1$, %FVC, $\%FEF_{\%25-75}$) Stollar ve arkadaşlarının [212] çalışmasından daha yüksek bulundu bu durum hastalarımızın Shwachman-Kulczycki skorlarının daha yüksek (85 (75-90) puan) olmasından kaynaklanıyor olabilir. Shwachman-Kulczycki skorları yüksek olan hastaların akciğer hacimlerinin korunduğu gösterilmiştir [213]. Ziegler ve arkadaşlarının [14] yaşları 25,7±8,6 yıl olan 31 yetişkin KF hastasında yaptıkları çalışmada $\%FEV_1$ (%53,4±21,1) ve %FVC'nin (%66,7±16,4) çalışmamızla benzer olarak azaldığı, gösterilmiştir. Çalışmamızda ortalama akciğer hacimlerinin daha yüksek bulunması ise yaş ortalamamızın daha küçük olmasından kaynaklanmış olabilir. Literatürde yaşla birlikte akciğer hacimlerinde azalma olduğu gösterilmiştir [6, 214]. Tomlinson ve arkadaşlarının yaşları 13,4±2,7 yıl ve VKİ'si 20,28±3,67 kg/m^2 olan 36 KF hastasında yaptıkları çalışmada $\%FEV_1$ (%85,0±20,0) ve %FVC'nin (%92,7±16,6) çalışmamızın aksine korunduğu bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların akciğer hacimlerindeki azalma malnütrisyonla ilişkilendirilebilir. Hastalarımızın %21,4'ünde VKİ Z skoru normalden azdı. Literatürde malnütrisyonun solunum fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [215]. Mcllwaine ve arkadaşlarının [136] pulmoner rehabilitasyonun etkinliğini araştırdıkları yaşları 13,72 yıl olduğu 18 KF hastasında yaptıkları çalışmada $\%FEV_1$ (%73,67±17,72) ve $\%FEF_{\%25-75}$'in (%48,6±40,96) çalışmamızla benzer olarak azaldığı gösterilmiş fakat çalışmamızda $\%FEV_1$ ve $\%FEF_{\%25-75}$ ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda hastalarımızın tamamının havayolu temizleme tekniklerini uyguluyor olması akciğer hacimlerinin korunmasına neden olmuş olabilir. Literatürde pulmoner rehabilitasyon

uygulamalarının akciğer hacimlerinde artış sağladığı gösterilmiştir [136]. Çalışmamızda restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu olan hasta oranı %28,6'ydı. Ries ve arkadaşlarının [9] KF hastalarında restriktif solunum fonksiyon bozukluğunun mekanizmasını araştırdıkları çalışmada bu hastalarda restriksiyonun gaz hacmi farklılıkları, hava tuzaklanması (hiperinflasyon) ve bronşial anormalliklerden kaynalanabileceği, parankimal lezyonlarla ilişkili olmadığı ve etkilenimin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Fakat KF'nin, bronşektazi ve mukus tıkacı, bronş duvarında kronik inflamasyon gibi süreçlere sebep olarak obstrüktif, akciğer parankiminde hasara neden olarak restriktif tipte hasara neden olduğu da bilinmektedir [216]. Kistik fibrozis hastası çocuklarda Shwachman-Kulczycki skoru, malnütrisyon ve pulmoner rehabilitasyon tedavisinin pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kistik fibrozis hastalarında ventilasyon yetersizliği, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, intrapulmoner arteriyo-venöz şant, kardiyak yetmezlikler, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, kas metabolizması anormallikleri, fiziksel kondisyon yetersizliği, yağsız vücut ağırlığı, malnütrisyon ve sedanter yaşam tarzı egzersiz kapasitesini azaltan etkenler arasındadır [13, 160]. Çalışmamızda KF hastası çocuklarda fonksiyonel egzersiz kapasitesi 6-DYT ile değerlendirilmiştir. Testin pediatrik grupta kullanımı giderek artmaktadır, sağlıklı ve kronik rahatsızlığı olan çocuklarda geçerlilik güvenilirliği yapılmıştır [168, 169]. Kistik fibrozis hastası çocuklar için de tekrarlanabilir ve güvenilir bir testtir [170]. Çalışmamızda KF hastası çocukların 6-DYT mesafesi (555,21±80,02 m) klinik anlamlı olarak (1-β=0,35;35 m) sağlıklı çocuklardan daha azdı fakat istatistiksel olarak benzerdi. Hasta çocukların beklenenin yüzdesi yürüme mesafesi ise %73,59±9,32'ydi. Literatürde KF hastalarında fonksiyonel egzersiz kapasitesini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır [14, 33, 136, 212, 217-219]. Bu hastalarda fonksiyonel egzersiz kapasitesinin azaldığını gösteren çalışmaların yanında [22, 217, 219] korunduğunu gösteren çalışmalar da [220] vardır. Ziegler ve arkadaşlarının [14] yaşları 25,7±8,6 yıl, %FEV_1 %53,4±21,1, %FVC %66,7±16,4, %FEV_1/FVC %79,3±17,7 olan 31 KF hastasında yaptıkları çalışmada 6-DYT mesafesi 517±100 m bulunmuştur. Yürüme mesafesi çalışmamızla benzer şekilde klinik anlamlı (60,5 m) olarak azalmıştı fakat istatistiksel olarak benzerdi. Lesser ve arkadaşlarının [219] yaşları 14,3±3,8 yıl, %FEV_1'i %66,9±25,9 olan 11 KF hastasında

yaptıkları çalışmada 6-DYT mesafesi (468±68 m) azalmıştı. Çalışmamızda da benzer şekilde hastalarda klinik anlamlı olarak yürüme mesafesi (m) dolayısıyla fonksiyonel egzersiz kapasitesi azalmıştı. Çalışmamızda hastaların yürüme mesafesinin Lesser ve arkadaşlarının çalışmasından daha fazla olması hastalarımızın $\%FEV_1$ değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir. Kistik fibrozis hastalarında $\%FEV_1$'i korunmuş olanların yürüme mesafelerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir [221]. Cunha ve arkadaşlarının [218] yaşları 11,0±1,9 yıl olan 16 KF hastasında yaptıkları çalışmada Schwachman-Kulczycki skoru (69,4±16,0 puan) ve solunum fonksiyon testi sonuçları ($\%FEV_1$ %63,1±21,1, %FVC %75,8±16,7 ve $\%FEV_1$/FVC %79,1±15,8) çalışmamızdan daha kötü ve bakteriyel kolonizasyon oranı benzer olmasına rağmen yürüme mesafesi (582,3±60,0 m) çalışmamızdan daha fazla bulunmuştu. Arıkan ve arkadaşlarının [217] yaşları 15 (7–25) yıl. $\%FEV_1$ %86,56±18,36, %FVC %94,17±16,16 olan 19 KF hastasında yaptıkları çalışmada 6-DYT mesafesi (602,85±67,18 m) ve beklenenin yüzdesi (%79,3±17,45) azalmıştı. Chetta ve arkadaşlarının [220] yaşları 25±5 yıl, $\%FEV_1$ %69±23, ortalama %FVC %85±20 olan 25 KF hastasında yaptıkları çalışmada çalışmamızın aksine fonksiyonel egzersiz kapasitesinin (626±49 m) korunduğu gösterilmiştir. Literatürde fonksiyonel egzersiz kapasitesinin akciğer hacimleri, solunum kas kuvveti, dispne algısı, periferik kas kuvveti, Schwachman-Kulczycki skoru, malnütriyon ile ilişkisi gösterilmiştir [217-220] fakat hastalığa özel başka parametrelerin de [218] egzersiz kapasitesini etkileyebileceğini düşünüyoruz. Pankreatik yetmezlik, kolonizasyon türü, KF ilişkili diyabet, KF genotip ve fonotiplerinin KF hastası çocuklarda yürüme mesafesiyle ilişkisini araştıran çalışmaların yapılması literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda KF hastası çocukların istirahat SpO_2'si azalmış, DKB, SF, dispne ve yorgunluk algısı artmıştı. Altı-DYT sonrasındaki sistolik kan basıncı artışı sağlıklı çocuklardan daha azdı. Ziegler ve arkadaşlarının [14] yaşları 25,7±8,6 yıl, $\%FEV_1$ %53,4±21,1, %FVC %66,7±16,4, $\%FEV_1$/FVC %79,3±17,7 olan 31 KF yaptıkları çalışmada hastaların istirahat SpO_2'si (%96,0±2,1) çalışmamızla benzer olarak azalmış istirahat dispnesi (0,3 (0-4)) ise artmıştı. Çalışmamızın aksine onlarda desature (ΔSpO_2= (-3,0±4,8)) olan hastalar vardı ve dispne algısı (ΔDispne (M. Borg)= 1,6 (0-5)) daha fazla artmıştı. Çalışmamızda hastaların solunum fonksiyonlarının daha iyi olması hastalarda daha az dipne algısı ve desaturasyon görülmesine sebep olmuş olabilir. Kistik fibrozis

hastalarında pulmoner fonksiyonlardaki kötüleşmenin dipne algısında artışa neden olduğu gösterilmiştir [222]. Zeren ve arkadaşlarının [33] yaşları 11,66±2,42 yıl olan, 18 KF hastasında yaptıkları çalışmada hastaların istirahat SpO_2'si (%97,56±1,01) çalışmamızla benzerdi ve 6-DYT sırasında hastalarda desaturasyon (ΔSpO_2= -%−1,86±1,3) gözlenmemişti. Cunha ve arkadaşlarının [218] yaş ortalaması 11,0±1,9 olan 16 KF hastasında yaptıkları çalışmada KH artışı (%79,4±8,3) çalışmamızdan daha yüksekti. Çalışmamızda hastaların zirve KH (%66,46±10,41) submaksimal aralıktaydı. Arıkan ve arkadaşlarının [217] yaşları 15 (7–25) yıl $\%FEV_1$ %86,56±18,36, %FVC %94,17±16,16 olan 19 KF hastasında yaptıkları çalışmada zirve KH (%65,87±8,86) çalışmamızla benzer olarak submaksimal seviyedeydi, fakat dispne, QF yorgunluk ve genel yorgunluk algısı çalışmamızdan daha fazla artmıştı. Çalışmamızın aksine Arıkan ve arkadaşlarının [217] çalışmasında desature olan hastalar vardı. Araştırmacılar [217] artan dispne ve yorgunluk algısını pulmoner mekaniklerdeki değişimle ilişkilendirmişlerdir. Literatürde akciğer hacimlerinin egzersiz testine yanıtlarla ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen, akciğer hacimleri korunmuş, periferik ve ekspiratuar kas kuvveti daha az olan çalışmalarda dispne ve yorgunluk algısı çalışmamızdan yüksekti [217]. Bu sebeple egzersiz testine yanıtları değişitirebilecek farklı etkenlerin olduğunu düşünüyoruz özellikle periferik kas kuvveti ve ekspiratuar kas kuvveti zayıf olan hastalarda vital yanıtlarının nasıl etkilendiğine dair çalışmaların yapılması literatüre katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda sağlıklı çocuklarda fonksiyonel egzersiz kapasitesindeki azalmanın COVID-19 pandemi sürecinde azalan fiziksel aktivite seviyesinden kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz, bu konuyu araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda üst ekstremite fonksiyonel egzersiz kapasitesi Celli ve arkadaşları tarafından geliştirilen 6-PBRT ile değerlendirildi [171], KOAH hastalarında üst ekstremite egzersiz kapasitesini değerlendirmek için geçerli ve güvenilir bir test olduğu gösterilmiştir [172]. Sağlıklı adölesanlarda ise üst ekstremite fonksiyonel egzersiz kapasitesini ve egzersiz toleransını değerlendirmek için güvenli ve faydalı bir test olduğu gösterilmiştir [223]. Çalışmamızda KF hastalarındaüst ekstremite fonksiyonel egzersiz kapasitesinin korunduğu (toplam halka sayısı 296,5 (256-359)) gösterildi. Literatürde KF hastalarında üst ekstremite fonksiyonel egzersiz kapasitesi daha önce araştırılmamıştır. Pediatrik grupta üst ekstremite fonksiyonel egzersiz kapasitesin araştırıldığı tek çalışma vardır [223]. Leite ve arkadaşları

[223] 52 sağlıklı adölesanda (14,29±2,42 yıl) 6-PBRT'nin tekrarlanabilirlik ve test sırasındaki kardiyorespiratuar yanıtları araştırdıkları çalışmada toplam halka sayısını ortalama 402,5±114,8 bulmuşlardır. Çalışmamızda üst ekstremite fonksiyonel egzersiz kapasitesinin korunduğu gösterilmesine rağmen toplam halka sayısının daha az bulunması, Leite ve arkadaşlarının [223] çalışmasında hastaların yaşlarının daha büyük olmasından kaynaklanmış olabilir. Leite ve arkadaşlarının [223] çalışmasında, çalışmamızda da uygulandığı gibi öğrenme etkisi nedeniyle testlerin birden fazla tekrarlanmasının gerekliliği belirtilmiştir. Hasta çocukların istirahat SF, dispne ve yorgunluk algısı sağlıklılardan daha fazla, SpO_2'si ise daha azdı. Ayrıca hasta çocuklarda 6-PBRT sırasında solunum frekansı ve dispne arttı fakat aynı artış 6-DYT' de gözlenmedi. Altı-PBRT daha az efor gerektiren bir test olmasına rağmen solunum frekansı ve dispnedeki artış akciğer hacimleri, periferik ve solunum kas kuvveti ile ilişkili olabilir. Literatürde periferik kas zayıflığının üst ekstremite fonksiyonel egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [224]. Sağlıklı ve kronik hastalığı olan pediatrik grupta 6-PBRT'nin norm değerlerinin belirlenmesine, güvenilirlik ve geçerliliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kistik fibrozis hastalarında solunum kas kuvvetini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir [19-22, 33, 217, 218]. Bu hastalarda inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvetinin korunduğunu gösteren çalışmaların [19, 217] yanı sıra azaldığını gösteren çalışmalar da [20] vardır. Çalışmamızda KF hastası çocuklarda inspiratuar kas kuvveti ortalaması normal değerlerde olmasına rağmen (%MİP= %92,04±27,26) sağlıklılardan daha az, ekspiratuar kas kuvveti (%MEP= %92,89±27,58) ise korunmuştu. Hasta çocukların %32,1'sinde inspiratuar %35,7'sinde ekspiratuar kas zayıflığı vardı. Dunnink ve arkadaşları [19] yaşları 26±7 yıl, $\%FEV_1$ %63±25, $\%FEV_1/FVC$ %65±13 olan 27 adölesan ve yetişkin KF hastalarında yaptıkları çalışmada inspiratuar kas kuvvetini (113±30 cmH_2O) referans değerlere kıyasla daha fazla, ekspiratuar kas kuvvetini (129±43 cmH_2O) ise referans değer aralığında bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada havayolu obstrüksiyonunun bir sonucu olarak artan solunum işinin, solunum kasları üzerinde dirençli eğitim etkisi meydana getirerek gelişme sağlayabileceği ve bu hastalarda şiddetli solunum kas zayıflığının yaygın olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastaların $\%FEV_1$ daha yüksek olmasına rağmen inspiratuar ve ekspiratuar kas zayıflığı olan hastalar vardı. Dassios ve arkadaşlarının [20]

yaşları 14 (10–17) yıl, VKİ 21,3 (20,2–23,6) kg/m^2, %FEV_1 %100,3 (74,4–117,0), %FVC %103,6 (83,5–118,5), %FEV_1/FVC %99,9 (88,6–106,2) olan 68 KF hastasında yaptıkları çalışmada inspiratuar (74 (57–94) cmH_2O) ve ekspiratuar (71 (50–95) cmH_2O) kas kuvvetinin azaldığı bulunmuştur. Dassios ve arkadaşları [20] malnütrisyonu olmayan ve solunum fonksiyonları iyi olan KF hastalarının solunum kas zayıflığının triceps enine kesit alanındaki azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda inspiratuar kas kuvvetinin yapılan çalışmayla benzer şekilde azaldığı bulundu fakat hastalarımızın solunum fonksiyon testi sonuçları daha kötü ve malnütrisyonu olan hastalar (%21,4) olmasına rağmen yapılan çalışmanın aksine ekspiratuar kas kuvvetinin korunduğu gösterildi. Bu durum Dassios ve arkadaşlarının çalışmasında periferik kas zayıflığı olan hasta sayısının daha fazla olmasından kaynaklanmış olabilir. Literatürde periferik kas zayıflığının solunum kas zayıflığının bir nedeni olduğu gösterilmiştir [225]. Arıkan ve arkadaşları [217] yaşları 15 (7–25) yıl, VKİ 18,34±2,43 kg/m^2, %FEV_1 %86,56±18,36, FVC %94,17±16,16 olan 19 KF hastasında yaptıkları çalışmada inspiratuar (MİP= 87,33±20,64 cmH_2O, %MİP= %92,59±24,00) ve ekspiratuar (MEP= 102,00±18,05 cmH_2O, %MEP= %79,15±23,92) kas kuvvetinin korunduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda yapılan çalışmanın aksine inspiratuar kas kuvvetinin azaldığı, yapılan çalışmayla benzer şekilde ekspiratuar kas kuvvetinin korunduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın tamamı havayolu temizleme tekniklerini uyguluyordu. Pulmoner rehabilitasyon alan KF hastalarında ekspiratuar kas kuvvetinin arttığı gösterilmiştir [33]. Literatürde bakteriyel kolonizasyonu olmayan, akciğer hacimleri korunmuş ve normal vücut kompoziyonu olan KF hastalarında inpiratuar kas kuvvetinin korunduğu gösterilmiştir [23]. Çalışmamızda hastalarımızda solunum fonksiyonlarındaki kötüleşmenin yanı sıra bakteriyel kolonizasyon (%39) ve malnütrisyon (%21,4) olması inspiratuar kas kuvvetindeki azalmanın nedeni olabilir. Literatürde KF hastalarında solunum fonksiyonlarının kötüleşmesi, hiperinflasyon, periferik kas zayıflığı, malnütrisyon ve kolonizasyon varlığının solunum kas kuvveti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra [19, 23, 227, 228] olmadığını gösteren çalışmalar da [20] vardır. Kistik fibrozis hastalarında solunum kas kuvvetini azaltan etkenler konusunda da literatür sonuçları çelişkilidir. Bu hastalarda oksijen dağıtımı ve kullanımındaki anormallikler düşünüldüğünde kas oksijen metabolizmasının solunum kas kuvvetiyle ilişkisini araştıran çalışmalar literatürde yol gösterici olacaktır. Ayrıca KF genotip ve fenotipininin de

solunum kas kuvvetini nasıl etkilediği bilinmemektedir araştırılmalıdır. Literatürde KF hastalarında solunum kas kuvveti etkilenimini araştıran çalışmalar çoğunlukla adölesan ve yetişkin grupta yapılmıştır. Çocukluk dönemindeki KF hastalarında solunum kas kuvvetini değerlendirerek literatüre katkı sağladık.

Çalışmamızda KF hastası çocuklarda solunum kas enduransı korunmuştu. Literatürde KF hastalarında solunum kas enduransını araştıran çalışmalar vardır ve sonuçlar çelişkilidir [23, 226-229]. Bu hastalarda solunum kas enduransının azaldığını gösteren çalışmaların [227, 228] yanı sıra korunduğunu gösteren çalışmalar [23, 229] da vardır. Vendrusculo ve arkadaşları [23] yaşları 14,0±2,7 yıl, MİP'i 119,03±20,7 cmH_2O (%118,5±25,8) olan 34 KF hastasında yaptıkları çalışmada solunum kas enduransının (73,2±22,3 cmH_2O) çalışmamızla benzer şekilde korunduğunu göstermişlerdir. Çalışmada artan havayolu direnci ve havayolu obstrüksiyonunun solunum iş yükünde artışa sebep olduğu ve solunum kasları üzerinde dayanıklılık egzersizi etkisi yaparak solunum kas enduransında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Keens ve arkadaşları [229] yaşları 16±0,8 yıl, $\%FEV_1$ %66,5±4,5 olan 50 KF hastasında yaptıkları çalışmada çalışmamızla benzer şekilde solunum kas enduransının korunduğunu göstermişlerdir. Vendrusculo ve arkadaşlarının [23] çalışmasına benzer şekilde hava yolu obstrüksiyonunun neden olduğu solunum işindeki artış sonucu kronik strese karşı yapılan ventilasyonun kaslarda adaptasyon geliştirdiğini ve enduransta belirgin bir artış sağladığını belirtmişlerdir. Leroy ve arkadaşları [227], De Jong ve arkadaşları [228] çalışmamızın aksine KF hastalarında solunum kas enduransının azaldığını ve bu azalmanın havayolu obstrüksiyonu, pulmoner hiperinflasyon, solunum kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, beslenme durumundan bağımsız olduğunu göstermişlerdir. Kistik fibrozis hastalarında solunum kas enduransı zayıflığının varlığı, nedenleri, pulmoner fonksiyonlarla ilişkisini inceleyen çalışma sayısı yetersizdir [23, 226-229] daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Schwachman-Kulczycki skoru, kas oksijen metabolizması, genotip ve fenotip değişkenliğinin, solunum kas enduransı ile ilişkisinin araştırılması da literatürde yol gösterici olacaktır.

Kistik fibrozis hastalarında yağsız vücut kütlesindeki azalma, oksidatif stres, inaktivite, kortikosteroid kullanımı, egzersiz kapasitesindeki azalma periferik kas kuvvetini azaltan temel etkenlerdir [25]. Çalışmamızda KF hastası çocukların diz ekstansör (sağ: %61,60 (52,44-71,28), sol: %61,60 (53,60-71,28)), omuz abdüktör kas kuvveti (sağ: %79,77

(65,61-104,12), sol: %70,44 (55,93-87,63)) azalmıştı. Kistik fibrozis hastası çocukların %92,6'sının sağ, %81,5'inin sol diz ekstansör, %44,4'ünün sağ ve %74,1'inin sol omuz abdüktör kasları zayıftı. Kistik fibrozis hastalarında periferik kas kuvveti etkilenimini araştıran çalışmalar vardır [19, 21, 22, 26, 217, 230]. Bu hastalarda periferik kas kuvvetinin azaldığını gösteren çalışmaların [21, 22, 217] yanı sıra çalışmamızın aksine korunduğunu gösteren çalışmalar da [26, 230] vardır. Hussey ve arkadaşları [26] yaşları 13,03±4,66 yıl, VKİ 18,28±2,86 kg/m^2, %FEV_1 %82,5±20,11 olan 13 KF hastası erkekte izokinetik sistem kullanarak yaptıkları çalışmada diz ekstansör kas kuvvetinin korunduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda diz ekstansör kas kuvvetinin azalması hastalarımızın %FEV_1 ve VKİ'sinin daha az olmasından kaynaklanmış olabilir. Hussey ve arkadaşları [26] çalışmalarında VKİ ve %FEV_1 azaldıkça diz ekstansör kas kuvvetinin azaldığını göstermişlerdir. Jong ve arkadaşları [230] yaşları 19±5 yıl, %FEV_1 %62±28, inspiratuar kas kuvveti %118±23 cmH_2O olan 22 KF hastasında taşınabilir el dinamometresi ile diz ekstansör kas kuvvetini (%80±23) değerlendirdikleri çalışmada çalışmamızdan farklı olarak kas kuvvetinin korunduğunu göstermişlerdir. Bu durum hastalarımızın inspiratuar kas kuvvetinin daha az olmasından kaynaklanmış olabilir. İnspiratuar kas kuvvetindeki azalmanın periferik kas kuvvetinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [225]. Pinet ve arkadaşları [21] yaşları 27,6±6,9 yıl, VKİ 17,8±1,8 kg/m^2, %FEV_1 %39±15 olan 18 yetişkin KF hastasında izokinetik sistem kullanarak yaptıkları çalışmada çalışmamızla benzer olarak QF kas kuvvetinin azaldığını göstermişlerdir. Arıkan ve arkadaşları [217] yaşları 15 (7–25) yıl, VKİ 18,34±2,43 kg/m^2, %FEV_1 %86,56±18,36, %FVC %94,17±16,16 olan 19 KF hastasında taşınabilir el dinamometresiyle yaptıkları çalışmada çalışmamızla benzer olarak beklenenin yüzdesi omuz abdüktör (%47,70±13,26) ve diz ekstansör (%61,03±17,32) kas kuvvetinin azaldığını bulmuşlardır. Troosters ve arkadaşları [22] yaşları 24,5±4,5 yıl, %FEV_1 %64±19 olan 64 KF hastasında izokinetik sistem kullanarak yaptıkları çalışmada çalışmamızla benzer olarak diz ekstansör kas kuvvetinin (%69±16) azaldığını göstermişlerdir. Kistik fibrozis hastalarında periferik kas kuvveti etkilenimini araştıran çalışmalar çoğunlukla adölesan ve yetişkin grupta yapılmıştır. Biz çocukluk dönemindeki hastalarda araştırdık. Yaşları 10 (8,5-13) olan, malnütrisyonu (%21,4 ve fonksiyonel egzersiz kapasitesi klinik olarak azalmış olan hastalarımızda periferik kas zayıflığının erken yaşta ortaya çıkması tıbbi ve medikal tedaviye ek olarak, kardiyopulmoner rehabilitasyon uygulamalarının (aerobik egzersiz

eğitimi, dirençli egzersiz eğitimi, nöromusküler elektrik stimülasyonu vb.) erken dönemden itibaren tedavi programına entegre edilmesini gerekliliğini düşündürmektedir.

Kistik fibrozis hastalarında egzersiz kapasitesini belirleyen faktörlerden biri de iskelet kas oksijeninin dağıtımı ve kullanımındaki bozulmadır çünkü KFTR iskelet kası ve vasküler endotelde de bulunur, protein defekti merkezi ve lokalize oksijen dağıtımını, miyosit seviyesindeki dağıtım ve kullanımı da değiştirebilir [16]. Hastalarda mitokondriyal hasar, fosfokreatin metabolizmasının yavaşlığı, moleküllerin yeniden üretimi ve depoların tamamlanmasında anormallikler, aksiyon potansiyeli oluşumundaki anormallikler, istirahat ATP düzeyinde ve egzersiz sırasında ATP üretiminde azalma görülür [16, 27]. Çalışmamızda KF hastalarında alt ekstremite fonksiyonel egzersiz testi sırasındaki QF'de minumum ortalama kas oksijen saturasyonu ($SmO_{2ort\text{-}min}$ (%)) ve minumum kas oksijen saturasyonu (SmO_{2min} (%)) (istatistiksel anlamlılığa yakın) sağlıklılardan daha fazla azalmıştı. Hastaların toparlanmadaki kas oksijen saturasyonları (SmO_{2top} (%), $SmO_{2top\text{-}ort}$ (%)) ise korunmuştu. Hastalarda aktivite sırasında kas oksijen saturasyonunun daha fazla azalmasına neden olan birçok faktör olabilir. Kistik fibrozis hastalarında bozulmuş hemodinamik ve kronotropik mekanizmalar egzersiz sırasında iskelet kas oksijen ekstraksiyonu ve kullanımını azaltır. Hastalarda artan ölü boşluk ventilasyonu, dinamik hiperinflasyon, egzersize bağlı ventilasyon-perfüzyon anormallikleri, arteriyel desaturasyon, alveoler hipoventilasyon sonucu solunum ve gaz değişimi mekaniklerindeki bozulma lokomotor kaslara oksijen iletimini bozabilir [231]. Lokal kas kapiller yoğunluğu ve mitokondriyal yoğunluğun azalması, yetersiz oksidatif enzim konsantrasyonları egzersiz sırasında oksijen taşınımı ve etkili kullanımını azaltır [160]. Literatürde KF hastalarında Cl kanalı işlevindeki bozulma sonucu aksiyon potansiyeli oluşumunda ve kalsiyum salınımındaki anormallikler nedeniyle kas kasılma mekanizmasının bozulması [27] ve periferik kas zayıflığı da QF kas oksijen saturasyonunun daha fazla azalmasında etken olabilir. Kistik fibrozis hastalarında egzersiz testi sırasında deoksijenizasyon zamanının daha erken, deoksihemoglobin miktarında artış ve kas oksijen saturasyonu toparlanmasının daha geç olması beklenir [232]. Çalışmamızda hastaların toparlanmadaki kas oksijen saturasyonlarının korunmuş olması hastalarımızın %75'inin klinik durumunun iyi olması ve tüm hastaların havayolu temizleme tekniklerini uyguluyor olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda KF hastalarında alt ekstremite fonksiyonel egzersiz testi sırasındaki QF'de minumum, maksimum ve toparlanma toplam hemoglobin seviyesi (THb_{min}(g/dl), Thb_{max}(g/dl), THb_{top}(g/dl)) artmıştı. Bu durumun hipoksiden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Organizma ve sistemik kapillerler hipoksiyi sistemik dolaşımda vazodilatasyon yaparak, eritropoetin salgılayarak ve kan hücrelerinin sayısını arttırarak tolere eder bu nedenle KF hastalarında periferik kanda hemoglobin ve hematokrit düzeyi, eritrosit sayısının sağlıklılardan daha fazla olması beklenir [233]. Bu durum hastalarımızın aktivite ve toparlanma sırasındaki QF toplam hemoglobin seviyelerinin daha fazla olmasına da neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda KF hastalarında üst ektremite fonksiyonel egzersiz testi sırasında istirahat, aktivite ve toparlanmada deltoid kası oksijen saturasyonu korunmuştu. Hastalarda istirahat ve test sonrası toplam hemoglobin seviyesi artışı ($THb_{istirahat}$ ve ΔTHb) sağlıklılardan daha fazlaydı.

Kistik fibrozis hastalarında 6-PBRT sırasındaki deltoid kas oksijen saturasyonunun 6-DYT sırasındaki QF kas oksijen saturasyonuna kıyasla korunmuş olması birkaç sebebe bağlanabilir. Altı-PBRT 6-DYT kadar efor gerektiren bir test değildir bu nedenle kasın oksijen talebi daha kolay [234] karşılanabilir Ayrıca. deltoid kasındaki lif tipi oranları QF'den farklılık gösterir. Akciğer etkilenimi az olan KF hastalarının düşük yoğunluktaki egzersizlerde sağlıklılar gibi oksijen ihtiyacını fizyolojik olarak karşılayabildikleri gösterilmiştir [231]. Ayrıca tip 1 lif (yavaş kasılan lifler) oranı fazla olan kasların kas oksijenizasyon ihtiyacı daha fazlayken tip 2 lif (hızlı kasılan lifler) oranı fazla olan kasların glikolitik metabolizmayı kullandıkları bilinmektedir [234]. Hastaların deltoid toplam hemoglobin seviyesinin yüksek olmasının ise yine hipoksiyi tolere edilebilmek için periferik kanda artan hemoglobin, hematokrit ve eritrosit artışıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde KF hastalarında kas oksijenizasyonunu araştıran çalışmalar vardır [13, 16, 27, 232, 235-237]. Coelho ve arkadaşları [232] yaşları 10(8-12) yıl olan 62 KF hastasının modifiye Mekik Yürüme testinde yakın kızılötesi spektreskopi cihazı kullanarak gastrocnemius kas oksijenizasyonunu değerlendirdikleri çalışmada çalışmamızla benzer olarak hastaların test sırasında kas oksijen saturasyonunun sağlıklılardan daha fazla

azaldığını göstermişlerdir. Coelho ve arkadaşları [232] çalışmalarında KF hastalarında deoksijenizasyon zamanı ve reoksijenizasyon hızının sağlıklılardan daha az olduğunu, deoksijenizasyon zamanı ve reoksijenizasyon hızı arttıkça toparlamanın ikinci dakikasında kas oksijen saturasyonun arttığını göstermişlerdir. Ayrıca hastaların deoksihemoglobin seviyesinin sağlıklılardan fazla olduğunu, bu durumun KF hastalarında oksijen dağıtım ve kullanımındaki anormalliklerden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir [232]. Erickson ve arkadaşları [27] yaşları 20,2±11,2 yıl olan 13 KF hastasında yakın kızılötesi spektreskopi cihazı kullanarak 15 sn elektrik stimülasyonunun (4 Hz) ardından oluşan geçici arteryel oklüzyon sonrası vastus lateralis kasının oksijen tüketiminin iyileşme hızını değerlendirdikleri çalışmada hastaların iskelet kas oksidatif kapasitesinin sağlıklılardan %15 az olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca KF hastalarında kas oksijen tüketiminin yaş arttıkça azaldığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Wells ve arkadaşları [16] yaşları15,1±1,5 yıl olan 20 KF hastasında manyetik rezonans spektreskopi cihazı kullanarak sırtüstü pozisyonda alt ekstremite bisiklet egzersizi sırasında kas oksijen metabolizmasını değerlendirdikleri çalışmada mitokondriyal kapasitenin sağlıklılara kıyasla %19 azaldığını göstermişlerdir. Werkman ve arkadaşları [13] yaşları 13,8±1,3 yıl olan 10 KF hastasında yakın kızılötesi spektreskopi ve manyetik rezonans spektreskopi cihazlarını kullanarak istirahatte, alt ekstremite bisiklet egzersizi boyunca ve toparlanmada kas oksijen metabolizmasını araştırdıkları çalışmada hastalarda kas oksijen metabolizmasının normal olduğunu egzersiz kapasitesindeki azalmanın intrinsik mitokondriyal disfonksiyona bağlı bozulmuş iskelet kası oksidatif metabolizması ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamız solunum sistemi hastalıklarında kas oksijenizasyonu değerlendirmesinde "Moxy®" monitör kullanan ilk çalışmadır. "Moxy®" monitörün sporcularda kullanımı yaygındır [200]. Bu cihaz yakın kızılötesi spektreskopi cihazları gibi kas oksijen saturasyonu hakkında bilgi sağlar fakat yakın kızılötesi spektreskopi cihazlarının aksine oksihemoglobin ve deoksihemoglobin miktarını net olarak ölçmez, toplam hemoglobin miktarı ölçülür [200, 232]. Kistik fibrozis hastalarında fonksiyonel egzersiz kapasitesi değerlendirmelerinde "Moxy®" monitör kullanımının geçerlilik, güvenilirlik ve tekrarlanabilirliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu hastalarda kas oksijen metabolizmasındaki anormalliklerin objektif olarak yorumlanabilmesi için kesme değerleri belirlenmelidir ve kas oksijen metabolizmasının bozulmasına neden olan etkenler daha fazla araştırılmalıdır. Ayrıca KF hastalarında kas

oksijenizasyonu değerlendirme sonuçlarının laboratuvar test sonuçlarıyla (kan hemoglobin değeri vb.) birlikte yorumlanması daha değerli olacaktır.

Kistik fibrozis hastalarında istirahat solunum yükünün artmasına bağlı olarak gövdenin postüral stabiliteye katılım yeteneğinin kısıtlanması, denge üzerinde önemli etkiye sahip kor kaslarından biri olan diyafragmanın zayıflığı, periferik ve inspiratuar kas kuvveti zayıflığı, sistemik inflamasyon postüral instabilite ve denge problemlerine neden olabilir [28-31]. Erişkin KF hastalarında dengenin anterior-posterior yönde etkilendiği ve beslenme durumu, inspiratuar kas kuvveti, pulmoner difüzyon kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [177]. Ayrıca KF hastası çocuklarda sık görülen kifoz, skolyoz ve pes planus gibi postüral problemlerin postüral stabiliteyi etkilediği bildirilmiştir [32]. Çalışmamızda KF hastalarında gözler açık yumuşak zeminde ML stabilite indeksi (%) daha kötü sol alt ekstremite anterior ölçüm değeri daha iyiydi, bu iki parametre hariç statik ve dinamik dengenin korunduğu gösterildi. Literatürde KF hastalarında statik ve dinamik denge (postüral stabilite) etkilenimini araştıran çalışmalar vardır [32, 33, 176, 177, 238-240]. Kenis-Coşkun ve arkadaşları [32] yaşları 14,04±5,344 yıl olan 51 KF hastasında "NeuroCom® Balance Master" sistem ile postüral stabiliteyi değerlendirdikleri çalışmada çalışmamızla benzer olar gözler açık ve kapalı, sert ve yumuşak zeminde salınım indekslerinin (%) sağlıklılarla benzer olduğunu ve postüral stabilitenin korunduğunu göstermişlerdir. Zeren ve arkadaşlarının [33] yaşları 11,66±2,42 yıl, olan 18 KF hastasında "Biodex® Balance System" kullanarak statik ve dinamik postüral stabiliteyi araştırdıkları çalışmada hastaların statik postüral stabilitesi (genel stabilite indeksi (%2,31±0,93), AP stabilite indeksi (%2,11±0,97), ML stabilite indeksi (%0,85±0,369)) çalışmamızdan daha kötü bulunmuştur. Lima ve arkadaşları [176] yaşları 24,5 (20–34) yıl olan 14 yetişkin KF hastasında kuvvet platformu ile yaptıkları çalışmada çalışmamızın aksine hastalarda gözler kapalı statik dengenin kötü olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda gözler kapalı statik dengenin korunduğu gösterildi bu durum hastalarımızda yeterli postüral kontrolü sağlamak için somatosensoriyel ve vestibüler girdilerin entegrasyonunun daha iyi olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca Lima ve arkadaşlarının [176] çalışmasında KF ilişkili diyabeti olan hasta sayısı %43 iken çalışmamızda %10,7'ydi bu durum, onların hastalarında gözler kapalı statik dengenin etkilenmesinin nedeni olabilir. Literatürde tip 2 diyabet hastalarında postüral stabilitenin etkilendiği gösterilmiştir [241]. Dik ve arkadaşları

[238] yaşları 10,71±2,94 yıl olan 14 KF hastasında fonsiyonel uzanma testi ile dinamik dengeyi araştırdıkları çalışmada hastaların KF hastalarının dinamik dengelerinin KF dışı bronşektazi hastaları ve sağlıklılardan daha kötü olduğunu göstermişlerdir. Bu durumun KF hastalarında pulmoner alevlenmelerde yaygın kullanılan aminoglikozid antibiyotiklerinin vestibüler sistemi etkileyerek vestibülotoksisiteye yol açmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda vestibülotoksisite değerlendirilmemiştir fakat son bir yılda pulmoner alevlenme geçiren hasta sayımız ortanca 1 (1-1,5)'dir. Hastalarımızda dinamik dengenin korunmasında alevlenme geçiren hasta sayısının az olması etken olabilir. Ayrıca dinamik dengeyi değerlendirmek için kullanılan test yöntemlerinin farklı olması da sonuçları etkilemiş olabilir. Zeren ve arkadaşları [33] yaşları 11,66±2,42 yıl, olan 18 KF hastasında "Biodex® Balance System" kullanarak statik ve dinamik postüral stabiliteyi araştırdıkları çalışmada ekspiratuar kas zayıflığı olan hastalarda dinamik postüral stabilitenin kötü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda KF hastalarında dinamik dengenin korunması ekspiratuar kas kuvvetinin korunmuş olması ile ilişkili olabilir. Kistik fibrozis ilişkili diyabeti olan ve pulmoner alevlenme sayısı fazla olan hastalarda statik ve dinamik postüral stabilite etkilenimini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda <27 kg KF hastası çocuk ve sağlıklılarda statik postüral stabilite cihazın özelliklerinden dolayı değerlendirilemedi. Yağsız vücut ağırlığı az olanların statik postüral stabilitesinin etkilenmiş olabileceğini düşünüyoruz, araştırılmalıdır.

Fiziksel aktivite KF hastalarında aerobik kapasite, aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, yağsız vücut ağırlığı, akciğer kapasiteleri ve periferik kas kuvvetini arttırarak mortalitenin azalmasını sağlar [36]. Bu hastalarda azalmış fiziksel aktivite seviyesi, azalmış egzersiz kapasitesi, bozulmuş akciğer fonksiyonları, azalmış periferik ve solunum kas kuvveti ve malnütrisyon ile ilişkilidir [34]. Çalışmamızda KF hastalarının toplam enerji harcaması (5777 (4544-7348) joule/gün), fiziksel aktivite süresi (216,28±132,24 dk/gün), yatarak geçen süre (540 (502-561) dk/gün), aktif enerji harcaması (1764 (847-3174) joule/gün), adım sayısı (9406,84±4898,5 adım/gün), uyku süresi (446,08±54,12 dk/gün) ve ortalama MET (1,85±0,35 MET/gün) sağlıklılarla benzerdi. Günlük adım sayısına göre hastaların 14'ü (%56), sağlıklıların 8'i (%44,4) inaktif, hastaların 3'ü (%12) ve sağlıklıların 1'i (%5,6) çok aktifti. Ortalama MET'e göre hastaların 4'ü (%16) sağlıklıların 3'ü (%16,7)

inaktif, hastaların 21'i (%84), sağlıklıların 15'i (%83,3) az aktifti. Literatürde KF hastalarında fiziksel aktivite seviyesini araştıran çalışmalar vardır [35]. Bu hastalarda fiziksel aktivite seviyesinin değerlendirilmesinde çeşitli objektif yöntemler, anket ve ölçekler kullanılmıştır [35] tartışmamızda çok sensörlü fiziksel aktivite monitörü ile yapılan çalışmalar sunuldu [22, 242]. Troosters ve arkadaşları [22] yaşları 25±5 yıl olan 20 KF hastasında çok sensörlü fiziksel aktivite monitörü ile yaptıkları çalışmada çalışmamızla benzer olarak hastaların fiziksel aktivite seviyesinin (9398 (6317–12970) adım/gün/ %35 inaktif) azaldığını göstermişlerdir korunduğunu bulmuşlardır. Stein ve arkadaşları [242] yaşları 11,8±2,9 yıl, VKİ Z skoru -0,51±0,99 SD %FEV_1 %88,5±19,5 olan 87 KF hastasında çok sensörlü fiziksel aktivite monitörü kullanarak yaptıkları çalışmada fiziksel aktivite süresi (267±151 dk/gün), adım sayısı (12142±4307 adım/gün) ve ortalama MET'i (2,06±0,43 MET/gün) çalışmamızdan daha fazla bulmuşlardır. Çalışmamızda yaş ortalaması benzer olmasına rağmen hastaların fiziksel aktivite süresi, adım sayısı ve ortalama MET'inin daha az bulunması hastalarımızda %FEV_1'in azalmış olması ve VKİ Z skorunun daha az olmasından kaynaklanmış olabilir. Kistik fibrozis hastalarında pulmoner fonksiyonlardaki bozulma ve malnütrisyonun fiziksel aktivite seviyesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [34]. Çalışmamızda KF hastası ve sağlıklı çocukların tamamı inaktif veya az aktif kategorisinde yer alıyordu. Bu durumda COVID-19 pandemisinin etkisinin olduğunu düşünüyoruz. Pandemi sürecinde çocuklarda fiziksel mesafe, sosyal etkileşimler, spor, oyun alanları ve park alanları kullanımında kısıtlamalara gidilmesi nedeniyle fiziksel aktivite alışkanlıklarının azaldığı gösterilmiştir [243]. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda çocukların evde kalmalarının bir sonucu olarak, fiziksel aktivite oranlarının azaldığı ve okula gitmedikleri için daha geç uyudukları belirtilmiştir. Çalışmalardan elde edilen bulgular, çocukların okul günlerinin aksine okul dışı günlerde daha az aktif ve daha fazla hareketsiz olduklarını göstermektedir [243]. On beş ülkeden alınan bilgilere göre Dünya Sağlık Örgütü'nün salgın duyurusundan önceki haftaya kıyasla parklar, plajlar ve bahçeler gibi yerlerde harcanan sürelerin %31 oranında azaldığı gösterilmiştir aynı zamanda fiziksel aktiviteyle ilişkilendirilen toplu taşıma araçlarıyla seyahatin, pandemi ilan edildikten sonra haftada %59 oranında azaldığı, evlerde geçirilen sürenin %17 oranında arttığı belirtilmiştir [244, 245]. Kistik fibrozis hastası çocuklarda fiziksel aktivite seviyesini azaltan etkenler özellikle COVID-19 pandemisinin fiziksel aktivite seviyesine etkisi araştırılmalı, hasta ve sağlıklı çocuklar fiziksel aktivite danışmanlığına yönlendirilmelidir.

Yaş, semptom şiddeti, akciğer fonksiyonları, anksiyete ve hastaneye yatış sıklığı, hasta ve ebeveynlerin koruyucu yaklaşımı gibi birçok farklı klinik ve psikolojik değişkenler, KF hastalarının yaşam kalitesini olumsuz etkiler [37]. Kistik fibrozis hastası çocuk ve adölesanlarda yorgunluk, periferik kas zayıflığı ve enfeksiyonlara yatkınlık kişilerin kendilerini sosyal ortamlardan izole etmesine neden olur ve hareketsizliğe yol açar, yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkiler. Bununla birlikte sekresyon atılımı, dispne ve alevlenme sıklığı gibi semptomların özellikle erişkin dönemde yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri vardır [37]. Çalışmamızda 6-13 yaş KF hastası çocukların fiziksel işlevsellik, tedavi yükü ve solunum bulguları, 14 yaş üzeri KF hastası çocukların ise tedavi yükü alanlarında yaşam kalitesi azalmıştı. 6-13 yaş KF hastalarının duygusal işlevsellik, beden görünümü, beslenme bozuklukları ve sindirim bulguları, 14 yaş üzeri KF hastalarının ise fiziksel işlevsellik, rol işlevselliği, duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik, beslenme bozuklukları, sağlık algısı, solunum ve sindirim alanlanlarında yaşam kalitesi normaldi. 6-13 yaş arası KF hastası ve sağlıklı çocukların sosyal işlevsellik alanında yaşam kalitesi benzer olmasına rağmen iki grupta da bu alanda yaşam kalitesi etkilenmişti. 14 yaş üzeri sağlıklı çocukların canlılık, beden görünümü ve tartı alanlarında yaşam kalitesi azalmıştı. Literatürde KF hastalarında yaşam kalitesini araştıran çalışmalar vardır [181]. Hegarty ve arkadaşları [246] yaşları 11,54±3,23 yıl, olan 18 KF hastasında yaptıkları çalışmada çalışmamızla benzer olarak fiziksel işlevsellik, sosyal işlevsellik, tedavi yükü ve solunum bulguları alanlarında yaşam kalitesinin azaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda fiziksel, sosyal işlevsellik ve tedavi yükü alanlarında yaşam kalitesi etkilenimi Hegarty ve arkadaşlarının çalışmasından [247] daha fazla, solunum bulguları alanında yaşam kalitesi etkilenimi ise daha azdı. Çalışmamızda 6-13 yaş arası KF hastası çocuklarda fiziksel işlevsellik alanında yaşam kalitesi etkileniminin daha fazla olması hastalarımızda azalan fiziksel aktivite seviyesi ve periferik kas zayıflığı ile ilişkili olabilir. Sosyal işlevsellik alanında yaşam kalitesinin daha fazla etkilenmesinde ise COVID-19 pandemisinin etkisi olabilir. Şenkalfa ve arkadaşlarının [247] 9-12 yaş arası KF hastaları ve ailelerinde COVID-19 pandemi sürecinde anksiyeteyi araştırdıkları çalışmada hasta annelerinin anksiyete düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Ailelerin pandemi döneminde KF hastası çocuklarının sosyal izolasyonunu daha fazla arttırdığını bu sebeple sosyal işlevsellik alanında yaşam kalitesinin azaldığını düşünüyoruz. Bu neden sağlıklı çocukların aileleri içinde geçerli olabilir. Çalışmamızda solunum bulguları alanında yaşam kalitesinin

Hegarty ve arkadaşlarının çalışmasından [247] daha az etkilenmesinde hastalarımızın tamamının havayolu temizleme tekniklerini uyguluyor olmasının etkisinin olduğunu düşünüyoruz. Moço ve arkadaşları [248] yaşları 25,5±6 yıl ve %FEV_1 %57±26 olan 21 yetişkin KF hastasında yaptıkları çalışmada çalışmamızın aksine 14 yaş üzeri hastalarda fiziksel, sosyal, duygusal işlevsellik, rol işlevselliği, beden görünümü, canlılık, tartı ve solunum bulguları alanlarında çalışmamızla benzer olarak tedavi yükü alanında ise yaşam kalitesinin azaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda 14 yaş ve üzeri KF hastalarında yaşam kalitesinin daha iyi olması yaş ortalamamızın daha küçük ve %FEV_1 ortalamamızın daha yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir. Kistik fibrozis hastalarında pulmoner fonksiyonlardaki kötüleşmenin yaşam kalitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [248].

Adölesanlarda temel kaygıların başında, bedenleri ile ilgili düşünceleri gelmektedir. Onlar için beden ve bedene ilişkin algıları, bu süreçte çok önemli bir rol oynamaktadır ve negatif algı depresyon semptomlarının görülmesine neden olabilmektedir [249]. Bu durum çalışmamızda 14 yaş üzeri sağlıklı çocukların canlılık, beden görünümü ve tartı puanlarının hastalardan daha kötü olmasının nedeni olabilir. Kistik fibrozis hastaları tanı yaşından itibaren beden görünümü, kilo artış veya kayıpları açısından düzenli aralıklarla takip edildikleri için beden görünümü ve tartı ile ilgili sorunların adölesan dönemde başlamaması ve olağan algılanması puanlarının sağlıklı çocuklardan daha iyi olmasına neden olmuş olabilir. COVID-19 pandemisinin KF hastası çocuk ve ailelerinde yaşam kalitesini nasıl etkilediği araştırılmalıdır.

Limitasyonlar

Çalışmamızda COVID-19 pandemisi nedeniyle çalışmaya katılmak istemeyen hasta ve sağlıklılar olmuştur. Pandemide uygulanan karantina süreci tüm çocukların özellikle fiziksel aktivite seviyesi ile ilgili sonuçlarının etkilenmesine sebep olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızda sonuç ölçümlerimizin fazla olmasından dolayı bazı parametreler için örneklem sayısı yetersiz kalmış olabilir. Çalışmamızda <27 kg olan KF hastalarında statik postüral stabilite değerlendirmesi yapılamadı. Yağsız vücut ağırlığı az olanların dengeleri etkilenmiş olabilir, cihaz özelliğinden dolayı ölçüm yapılıp, sonuçlar sunulamadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kistik fibrozis hastası çocukların solunum fonksiyonları, alt ve üst ekstremite fonksiyonel egzersiz kapasitesi, solunum ve periferik kas kuvveti, solunum kas enduransı, kas oksijenizasyonu, denge, fiziksel aktivite seviyesi ve yaşam kalitesinin güvenilirliği, geçerliliği yüksek değerlendirme yöntemleriyle değerlendirilmesi ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması hedeflenen çalışmamızın en önemli sonuçları;

Kistik fibrozis hastası çocuklarda fonksiyonel egzersiz kapasitesi klinik olarak, inspiratuar, alt ve üst ekstremite kas kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi azalmış, solunum fonksiyonları, yaşam kalitesi ölçeğinin bazı alt parametreleri (fiziksel işlevsellik, solunum bulguları ve tedavi yükü) kötüleşmiş; eforla dispne algısı artmıştı. Hastaların %75'inin klinik durumu iyiydi ve üst ekstremite egzersiz kapasitesi, ekspiratuar kas kuvveti, solunum kas enduransı, statik ve dinamik denge korunmuştu. Hastaların istirahat ve aktivitede toplam hemoglobin seviyesi artmıştı ve hem alt hem üst ektremite submaksimal aktivite sırasında kas oksjien saturasyonu sağlıklılardan daha çok azaldı. Hastalarda kronik enfeksiyon, kolonizasyon ve pankreatik yetmezlik yaygındı. Hastaların tamamı havayolu temizleme tekniklerini uyguluyordu. Çalışmamız KF hastası çocuklarda üst ekstremite egzersiz kapasitesinin değerlendirildiği ve submaksimal efor sırasında kas oksijeni ve hemoglobin seviyesinin ölçüldüğü ilk çalışmadır. Çalışmamız COVID-19 pandemi sürecinde tamamlandı. Tüm hasta ve sağlıklılar COVID-19 tedbirleri kapsamında değerlendirmeye alındı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre önerilerimiz;

1. Çalışmamızda KF hastası çocukların yaş ortalaması küçük olmasına rağmen akciğer hacimleri, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, inspiratuar ve periferik kas kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi azalmıştı. Hastalarda kas oksijen metabolizması anormallikleri gözlendi. Bu hastalar en erken dönemde rehabilitasyon ihtiyaçları açısından değerlendirilmelidir ve kardiyopulmoner rehabilitasyon programına dahil edilmelidir. Ayrıca KF hastalarında egzersiz eğitiminin kas oksijen metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmalıdır.

2. Çalışmamızda KF hastası ve sağlıklı çocuklar yaş, boy, vücut ağırlığı, cinsiyet ve vücut kütle indeksi açısından benzer dağılım gösterdi. Bu sonuçlar, KF hastası ve sağlıklı çocukların demografik veriler açısından çalışmaya uygun bir örneklem oluşturduğunu göstermektedir.
3. Çalışmamızda KF hastası çocuklarda akciğer hacimleri azalmıştı. Hasta çocukların 8'inde (%28,6) restriktif tip, 5'inde (%17,9) obstrüktif tip, 4'ünde (%14,3) hem obstrüktif hem restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu ve 7'sinde (%25) küçük havayolu obstrüksiyonu vardı. Hastalarda Shwachman-Kulczycki skoru, malnütrisyon durumu ve pulmoner rehabilitasyon tedavisinin pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
4. Kistik fibrozis hastalarında 6-DYT mesafesi klinik olarak azalmıştı. Hasta çocukların 19'unun (%67,9) sağlıklı çocukların 13'ünün (%56,5) 6-DYT mesafesi beklenenin %80'inden azdı. Kistik fibrozis hastası çocukların istirahat DKB, SF, dispne ve yorgunluğu sağlıklı çocuklardan daha yüksekti. İstirahat saturasyonu ve SKB artışı ise daha azdı. Pankreatik yetmezlik, kolonizasyon türü, KF ilişkili diyabet, KF genotip ve fonotiplerinin KF hastası çocuklarda yürüme mesafesiyle ilişkisini araştıran çalışmaların yapılması literatüre katkı sağlayacaktır. Kistik fibrozis hastalarında egzersiz testine yanıtları değişitirebilecek farklı etkenlerin olduğunu düşünüyoruz özellikle periferik kas kuvveti ve ekspiratuar kas kuvveti zayıf olan hastalarda vital yanıtlarının nasıl etkilendiğine dair çalışmaların yapılması literatürde yol gösterici olacaktır. Çalışmamızda sağlıklı çocuklarda fonksiyonel egzersiz kapasitesinin azalmasının COVID-19 pandemi sürecinde azalan fiziksel aktivite seviyesi ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz, bu konuyu araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. Çalışmamızda KF hastalarında üst ekstremite fonksiyonel egzersiz kapasitesi korunmuştu. Hastalarda 6-PBRT istirahat SF, dispne ve yorgunluk artışı sağlıklılardan fazla, istirahat SpO_2 ve SF artışı ise daha azdı. Çalışmamız KF hastası çocuklarda üst ekstremite fonksiyonel egzersiz kapasitesinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sağlıklı ve kronik hastalığı olan pediatrik grupta 6-PBRT'nin norm değerlerinin belirlenmesine, güvenilirlik ve geçerliliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Çalışmamızda KF hastası çocuklarda inspiratuar kas kuvveti ortalaması normal değerlerde olmasına rağmen (%MİP= %92,04±27,26) sağlıklılardan daha az, ekspiratuar kas kuvveti (%MEP= %92,89±27,58) ise korunmuştu. Hasta çocukların

%32,1'sinde inspiratuar %35,7'sinde ekspiratuar kas zayıflığı vardı. Kistik fibrozis hastalarında solunum kas kuvvetini azaltan nedenler konusunda literatür çelişkilidir. Bu hastalarda oksijen dağıtımı ve kullanımındaki anormallikler düşünüldüğünde kas oksijen metabolizmasının solunum kas kuvvetiyle ilişkisini araştıran çalışmalar literatürde yol gösterici olacaktır. Ayrıca KF genotip ve fenotipininin de solunum kas kuvvetini nasıl etkilediği bilinmemektedir, araştırılmalıdır. Literatürde KF hastalarında solunum kas kuvveti etkilenimini araştıran çalışmalar çoğunlukla adölesan ve yetişkin grupta yapılmıştır. Çalışmamızda çocukluk dönemindeki KF hastalarında solunum kas kuvvetini değerlendirerek literatüre katkı sağladık.

7. Çalışmamızda KF hastası çocuklarda solunum kas enduransı korunmuştu. Kistik fibrozis hastalarında solunum kas enduransı zayıflığının varlığı, nedenleri, pulmoner fonksiyonlarla ilişkisini inceleyen çalışma sayısı yetersizdir, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Schwachman-Kulczycki skoru, kas oksijen metabolizması, genotip ve fenotip değişkenliğinin, solunum kas enduransı ile ilişkisinin araştırılması da literatürde yol gösterici olacaktır.
8. Çalışmamızda KF hastası çocukların diz ekstansör (%), omuz abdüktör kas kuvveti (%) azalmıştı. Kistik fibrozis hastası çocukların %92,6'sında sağ, %81,5'inde sol diz ekstansör, %44,4'ünde sağ ve %74,1'inde sol omuz abdüktör kas zayıflığı vardı. Kistik fibrozis hastalarında periferik kas kuvveti etkilenimini araştıran çalışmalar çoğunlukla adölesan ve yetişkin grupta yapılmıştır. Biz çocukluk dönemindeki hastalarda araştırdık. Yaşları 10 (8,5-13) yıl olan, malnütrisyonu (%21,4) ve fonksiyonel egzersiz kapasitesi klinik olarak azalmış olan hastalarımızda periferik kas zayıflığının erken yaşta ortaya çıkması tıbbi ve medikal tedaviye ek olarak, kardiyopulmoner rehabilitasyon uygulamalarının (aerobik egzersiz eğitimi, dirençli egzersiz eğitimi, nöromusküler elektrik stimülasyonu vb.) erken dönemden itibaren tedavi programına entegre edilmesinin gerekliliğini düşündürmektedir.
9. Çalışmamızda KF hastalarında alt ekstremite fonksiyonel egzersiz testi sırasındaki QF'de minumum ortalama kas oksijen saturasyonu ($SmO_{2ort\text{-}min}$ (%)) ve minumum kas oksijen saturasyonu (SmO_{2min} (%)) (istatistiksel anlamlılığa yakın) sağlıklılardan daha fazla azalmıştı. Hastaların toparlanmadaki kas oksijen saturasyonları (SmO_{2top} (%), $SmO_{2top\text{-}ort}$ (%)) ise korunmuştu. Ayrıca hastalarda alt ekstremite fonksiyonel egzersiz testi sırasındaki QF'de minumum, maksimum ve toparlanma toplam hemoglobin

seviyesi (THb_{min}(g/dl), Thb_{max}(g/dl), THb_{top}(g/dl)) sağlıklılardan daha fazlaydı. Çalışmamız solunum sistemi hastalıklarında kas oksijenizasyonunu "Moxy" monitör kullanarak değerlendiren ilk çalışmadır. Kistik fibrozis hastalarında fonksiyonel egzersiz kapasitesi değerlendirmelerinde "Moxy" monitör kullanımının geçerlilik, güvenilirlik ve tekrarlanabilirliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu hastalarda kas oksijen metabolizmasındaki anormalliklerin objektif olarak yorumlanabilmesi için kesme değerleri belirlenmelidir ve kas oksijen metabolizmasının bozulmasına neden olan etkenler daha fazla araştırılmalıdır.

10. Çalışmamızda KF hastalarında gözler açık yumuşak zeminde ML stabilite indeksi (%) daha kötü sol alt ekstremite anterior ölçüm değeri daha iyiydi, bu iki parametre hariç statik ve dinamik dengenin korunduğu gösterildi. Kistik fibrozis hastalarında statik ve dinamik postüral stabilitenin bozulmasına neden olan faktörler daha fazla araştırılmalıdır. Kistik fibrozis ilişkili diyabeti olan ve pulmoner alevlenme sayısı fazla olan hastalarda statik ve dinamik postüral stabilite etkilenimini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır ayrıca <27 kg KF hastası çocuklarda statik postüral stabilite etkilenimi araştırılmalıdır.
11. Çalışmamızda KF hastalarının toplam enerji harcaması, fiziksel aktivite süresi, yatarak geçen süre, aktif enerji harcaması, adım sayısı, uyku süresi ve ortalama MET sağlıklılarla benzerdi. Günlük adım sayısına göre hastaların 14'ü (%56), sağlıklıların 8'i (%44,4) inaktif, hastaların 3'ü (%12) ve sağlıklıların 1'i (%5,6) çok aktifti. Ortalama MET'e göre hastaların 4'ü (%16) sağlıklıların 3'ü (%16,7) inaktif, hastaların 21'i (%84), sağlıklıların 15'i (%83,3) az aktifti. Kistik fibrozis hastası çocuklarda fiziksel aktivite seviyesini azaltan etkenler özellikle COVID-19 pandemisinin fiziksel aktivite seviyesine etkisi araştırılmalı, hasta ve sağlıklı çocuklar fiziksel aktivite danışmanlığına yönlendirilmelidir.
12. Çalışmamızda 6-13 yaş KF hastası çocukların fiziksel işlevsellik, tedavi yükü ve solunum bulguları, 14 yaş üzeri KF hastası çocukların ise tedavi yükü alanlarında yaşam kalitesi azalmıştı. 6-13 yaş KF hastalarının duygusal işlevsellik, beden görünümü, beslenme bozuklukları ve sindirim bulguları, 14 yaş üzeri KF hastalarının ise fiziksel işlevsellik, rol işlevselliği, duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik, beslenme bozuklukları, sağlık algısı, solunum ve sindirim alanlanlarında yaşam kalitesi normaldi. 6-13 yaş arası KF hastası ve sağlıklı çocukların sosyal işlevsellik alanında

yaşam kalitesi benzer olmasına rağmen iki grupta da bu alanda yaşam kalitesi etkilenmişti. 14 yaş üzeri sağlıklı çocukların canlılık, beden görünümü ve tartı alanlarında yaşam kalitesi azalmıştı. COVID-19 pandemisinin KF hastası çocuk ve ailelerinde yaşam kalitesini etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz, araştırılmalıdır.

Çalışmamızda KF hastası çocukların yaş ortalaması küçük olmasına rağmen akciğer hacimleri, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, inspiratuar ve periferik kas kuvveti, fiziksel aktivite seviyesi azalmıştı. Hastalarda kas oksijen metabolizması anormallikleri gözlendi. Malnütrisyonu olan hastalar vardı. Kistik fibrozis hastası çocuklar tıbbi ve medikal tedavi, beslenme önerileri, pulmoner rehabilitasyon gereksinimleri açısından transdisipliner çalışma planıyla takip edilmelidir. Bu hastalar en erken dönemde rehabilitasyon ihtiyaçları açısından değerlendirilmelidir ve kardiyopulmoner rehabilitasyon programına dahil edilmelidir. Ayrıca KF hastalarında egzersiz eğitiminin kas oksijen metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ratjen, F., Bell, S. C., Rowe, S. M., Goss, C. H., Quittner, A. L., and Bush, A. (2015). Cystic fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers 1*, 15010.

2. O'Sullivan, B. P. and Freedman, S. D. (2009). *Cystic fibrosis. The Lancet, 373*(9678), 1891-1904.

3. Hangül, M., Pekcan, S., Köse, M., Acıcan, D., Şahlar, T. E., Erdoğan, M., and Göçlü, F. (2019). The incidence of cystic fibrosis in the central region of Anatolia in Turkey between 2015 and 2016. *Balkan Medical Journal, 36*(3), 179-183.

4. Isaacs, D. (2017). Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the USA. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *53*(9), 922-922.

5. Drumm, M. L., and Weiler, C. A. (2013). Genetic influences on cystic fibrosis lung disease severity. *Frontiers in Pharmacology*, *4*, 40.

6. Harun, S. N., Wainwright, C., Klein, K., and Hennig, S. (2016). A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*, *20*, 55-66.

7. Aurora, P., Stocks, J., Oliver, C., Saunders, C., Castle, R., Chaziparasidis, G., and Bush, A. (2004). Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *169*(10), 1152-1159.

8. Que, C., Cullinan, P., and Geddes, D. (2006). Improving rate of decline of FEV_1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*, *61*(2), 155-157.

9. Ries, A. L., Sosa, G., Prewitt, L., Friedman, P. J., and Harwood, I. R. (1988). Restricted pulmonary function in cystic fibrosis. *Chest*, *94*(3), 575-579.

10. VandenBranden, S. L., McMullen, A., Schechter, M. S., Pasta, D. J., Michaelis, R. L., Konstan, M. W., and Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. (2012). Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *47*(2), 135-143.

11. Stollar, F., Adde, F. V., Cunha, M. T., Leone, C., and Rodrigues, J. C. (2011). Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics*, *66*, 979-983.

12. Tomlinson, O. W., Barker, A. R., Chubbock, L. V., Stevens, D., Saynor, Z. L., Oades, P. J., and Williams, C. A. (2018). Analysis of oxygen uptake efficiency parameters in young people with cystic fibrosis. *European Journal of Applied Physiology*, *118*(10), 2055-2063.

13. Werkman, M., Jeneson, J., Helders, P., Arets, B., van der Ent, K., Velthuis, B., and Hulzebos, E. (2016). Exercise oxidative skeletal muscle metabolism in adolescents with cystic fibrosis. *Experimental Physiology*, *101*(3), 421-431.

14. Ziegler, B., Fernandes, A. K., Sanches, P. R. S., Junior, D. P., Thomé, P. R. O., and Dalcin, P. D. T. (2013). Dyspnea perception in cystic fibrosis patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *46*, 897-903.

15. Souza, R. P. D., Donadio, M. V. F., Heinzmann-Filho, J. P., Baptista, R. R., Pinto, L. A., Epifanio, M., and Marostica, P. J. C. (2018). The use of ultrasonography to evaluate muscle thickness and subcutaneous fat in children and adolescents with cystic fibrosis. *Revista Paulista de Pediatria*, *36*, 457-465.

16. Wells, G. D., Wilkes, D. L., Schneiderman, J. E., Rayner, T., Elmi, M., Selvadurai, H., and Coates, A. L. (2011). Skeletal muscle metabolism in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Pediatric Research*, *69*(1), 40-45.

17. Button, B. M., Wilson, C., Dentice, R., Cox, N. S., Middleton, A., Tannenbaum, E., and Holland, A. E. (2016). Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. *Respirology*, *21*(4), 656-667.

18. Shei, R. J. (2018). Recent advancements in our understanding of the ergogenic effect of respiratory muscle training in healthy humans: A systematic review. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *32*(9), 2665, 2676..

19. Dunnink, M. A., Doeleman, W. R., Trappenburg, J. C. A., and De Vries, W. R. (2009). Respiratory muscle strength in stable adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, *8*(1), 31-36.

20. Dassios, T., Katelari, A., Doudounakis, S., Mantagos, S., and Dimitriou, G. (2013). Respiratory muscle function in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *48*(9), 865-873.

21. Pinet, C., Cassart, M., Scillia, P., Lamotte, M., Knoop, C., Casimir, G., and Estenne, M. (2003). Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *168*(8), 989-994.

22. Troosters, T., Langer, D., Vrijsen, B., Segers, J., Wouters, K., Janssens, W., and Dupont, L. (2009). Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, *33*(1), 99-106.

23. Vendrusculo, F. M., Heinzmann-Filho, J. P., Piva, T. C., Marostica, P. J., and Donadio, M. V. (2016). Inspiratory muscle strength and endurance in children and adolescents with cystic fibrosis. *Respiratory Care*, *61*(2), 184-191.

24. Bieli, C., Summermatter, S., Boutellier, U., and Moeller, A. (2017). Respiratory muscle training improves respiratory muscle endurance but not exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *52*(3), 331-336.

25. Sharma, R., Florea, V. G., Bolger, A. P., Doehner, W., Florea, N. D., Coats, A. J. S., and Henein, M. Y. (2001). Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*, *56*(10), 746-750.

26. Hussey, J., Gormley, J., Leen, G., and Greally, P. (2002). Peripheral muscle strength in young males with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, *1*(3), 116-121.

27. Erickson, M. L., Seigler, N., McKie, K. T., McCully, K. K., and Harris, R. A. (2015). Skeletal muscle oxidative capacity in patients with cystic fibrosis. *Experimental Physiology*, *100*(5), 545-552.

28. Janssens, L., Brumagne, S., McConnell, A. K., Claeys, K., Pijnenburg, M., Burtin, C., and Troosters, T. (2013). Proprioceptive changes impair balance control in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*, *8*(3), e57949.

29. Smith, M. D., Chang, A. T., and Hodges, P. W. (2016). Balance recovery is compromised and trunk muscle activity is increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Gait & Posture*, *43*, 101-107.

30. Tudorache, E., Oancea, C., Avram, C., Fira-Mladinescu, O., Petrescu, L., and Timar, B. (2015). Balance impairment and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *10*, 1847-1852.

31. Beauchamp, M. K., Sibley, K. M., Lakhani, B., Romano, J., Mathur, S., Goldstein, R. S., and Brooks, D. (2012). Impairments in systems underlying control of balance in COPD. *Chest*, *141*(6), 1496-1503.

32. Kenis-Coskun, O., Karadag-Saygi, E., Bahar-Ozdemir, Y., Gokdemir, Y., Karadag, B., and Kayhan, O. (2017). The involvement of musculoskeletal system and its influence on postural stability in children and young adults with cystic fibrosis. *Italian Journal of Pediatrics*, *43*(1), 1-7.

33. Zeren, M., Cakir, E., and Gurses, H. N. (2019). Effects of inspiratory muscle training on postural stability, pulmonary function and functional capacity in children with cystic fibrosis: A randomised controlled trial. *Respiratory Medicine*, *148*, 24-30.

34. Wilkes, D. L., Schneiderman, J. E., Nguyen, T., Heale, L., Moola, F., Ratjen, F., and Wells, G. D. (2009). Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*, *10*(3), 105-109.

35. Bradley, J., O'Neill, B., Kent, L., Hulzebos, E. H., Arets, B., Hebestreit, H., and Zeitoun, M. L. (2015). Physical activity assessment in cystic fibrosis: A position statement. *Journal of Cystic Fibrosis*, *14*(6), e25-e32.

36. Schneiderman, J. E., Wilkes, D. L., Atenafu, E. G., Nguyen, T., Wells, G. D., Alarie, N., and Ratjen, F. (2014). Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, *43*(3), 817-823.

37. Bahali, K., Gedik, A. H., Bilgic, A., Cakir, E., Kahraman, F. U., Osmanoglu, N. K., and Kilicoglu, A. G. (2014). The relationship between psychological symptoms, lung function and quality of life in children and adolescents with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *General Hospital Psychiatry*, *36*(5), 528-532.

38. İnternet: Web: http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/, Son Erişim Tarihi: 08.09.2021.

39. Walters, S.M.A. (2007). Epidemiology of cystic fibrosis. In *Cystic Fibrosis*, 3rd ed., (Eds. M. Hodson, D.M. Geddes, A. Bush), Edward Arnold Ltd., London, UK, 21-45.

40. İnternet: Web: https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2020/06/UKKS-2018-raporu-09-06-2020.pdf, Son Erişim Tarihi: 08.09.2021.

41. Cystic Fibrosis Foundation. (2019). *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual Data Report 2018*, Bethesda, Maryland, USA, 5-84.

42. Dodge, J. A., Lewis, P. A., Stanton, M., and Wilsher, J. (2007). Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *European Respiratory Journal*, *29*(3), 522-526.

43. Dong, Q., Randak, C. O., and Welsh, M. J. (2008). A mutation in CFTR modifies the effects of the adenylate kinase inhibitor Ap5A on channel gating. *Biophysical Journal*, *95*(11), 5178-5185.

44. Michoud, M. C., Robert, R., Hassan, M., Moynihan, B., Haston, C., Govindaraju, V., and Martin, J. G. (2009). Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance channel in human airway smooth muscle. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *40*(2), 217-222.

45. Leal, T., Fajac, I., Wallace, H. L., Lebecque, P., Lebacq, J., Hubert, D., and Southern, K. W. (2008). Airway ion transport impacts on disease presentation and severity in cystic fibrosis. *Clinical Biochemistry*, *41*(10-11), 764-772.

46. Doğru Ersöz, D. Ed. (2011). Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi,12*(2), 1-140.

47. MacDonald, K. D., McKenzie, K. R., and Zeitlin, P. L. (2007). Cystic fibrosis transmembrane regulator protein mutations:'Class' opportunity for novel drug innovation. *Pediatric Drugs*, *9*(1), 1-10.

48. Özcan, G., ve Çobanoğlu, N. (2021). Kistik fibrozis hastalığında fizyopatoloji.Edt. A.T. Aslan, T. Şişmanlar Eyüboğlu, *Kistik Fibrozis.* (1. Baskı). Ankara: Türkiye Klinikleri, 6-10.

49. Boucher, R. C. (2007). Airway surface dehydration in cystic fibrosis: Pathogenesis and therapy. *Annual Review Medicine, 58*, 157-170.

50. Southern, K. W. (2007). Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. *Respiration*, *74*(3), 241-251.

51. Heijerman, H. (2005). Infection and inflammation in cystic fibrosis: A short review. *Journal of Cystic Fibrosis*, *4*(2), 3-5.

52. Rao, S., and Grigg, J. (2006). New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*, *91*(9), 786-788.

53. Young, R. L., Malcolm, K. C., Kret, J. E., Caceres, S. M., Poch, K. R., Nichols, D. P., and Nick, J. A. (2011). Neutrophil extracellular trap (NET)-mediated killing of Pseudomonas aeruginosa: Evidence of acquired resistance within the CF airway, independent of CFTR. *PloS One*, *6*(9), e23637.

54. Kerem, E., and Kerem, B. (1996). Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *22*(6), 387-395.

55. Wilschanski, M., Zielenski, J., Markiewicz, D., Tsui, L. C., Corey, M., Levison, H., and Durie, P. R. (1995). Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *The Journal of Pediatrics*, *127*(5), 705-710.

56. Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. (1993). Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine*, *329*(18), 1308-1313.

57. Hilliard, T. (2007). Kendig's disorders of the respiratory tract in children. *Archives of Disease in Childhood*, *92*(6), 562-563.

58. Wiatrak, B. J., Myer, C. M., and Cotton, R. T. (1993). Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *American Journal of Diseases of Children*, *147*(3), 258-260.

59. Horsley, A. (2016). Book review: Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis. *Breathe*, *12*(1), 91-92.

60. Ryan, M. W. (2008). Diseases associated with chronic rhinosinusitis: What is the significance?. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, *16*(3), 231-236.

61. Mastella, G., Rainisio, M., Harms, H. K., Hodson, M. E., Koch, C., Navarro, J., and McKenzie, S. G. (2000). Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *European Respiratory Journal*, *16*(3), 464-471.

62. Rajan, S., and Saiman, L. (2002). Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Seminars in Respiratory Infections*, 17(1), 47-56.

63. Kelly, N., Tempany, E., Falkiner, F. R., Fitzgerald, M. X., O'boyle, C., and Keane, C. T. (1982). Does Pseudomonas cross-infection occur between cystic fibrosis patients?. *The Lancet*, *320*(8300), 688-690.

64. LiPuma, J. J. (2010). The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*, *23*(2), 299-323.

65. Lee, T. W., Brownlee, K. G., Conway, S. P., Denton, M., and Littlewood, J. M. (2003). Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, *2*(1), 29-34.

66. Parkins, M. D., Somayaji, R., and Waters, V. J. (2018). Epidemiology, biology, and impact of clonal Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*, *31*(4), e00019-18.

67. Besier, S., Smaczny, C., von Mallinckrodt, C., Krahl, A., Ackermann, H., Brade, V., and Wichelhaus, T. A. (2007). Prevalence and clinical significance of Staphylococcus aureus small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *Journal of Clinical Microbiology*, *45*(1), 168-172.

68. Kahl, B. C., Duebbers, A., Lubritz, G., Haeberle, J., Koch, H. G., Ritzerfeld, B., and Peters, G. (2003). Population dynamics of persistent Staphylococcus aureus isolated from the airways of cystic fibrosis patients during a 6-year prospective study. *Journal of Clinical Microbiology*, *41*(9), 4424-4427.

69. Foweraker, J. (2009). Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. *British Medical Bulletin*, *89*(1), 93-110.

70. Lipuma, J. J., Spilker, T., Gill, L. H., Campbell III, P. W., Liu, L., and Mahenthiralingam, E. (2001). Disproportionate distribution of Burkholderia cepacia complex species and transmissibility markers in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *164*(1), 92-96.

71. Mahenthiralingam, E., Baldwin, A., and Dowson, C. G. (2008). Burkholderia cepacia complex bacteria: Opportunistic pathogens with important natural biology. *Journal of Applied Microbiology*, *104*(6), 1539-1551.

72. Cipolli, M., Castellani, C., Wilcken, B., Massie, J., McKay, K., Gruca, M., and Gaskin, K. (2007). Pancreatic phenotype in infants with cystic fibrosis identified by mutation screening. *Archives of Disease in Childhood*, *92*(10), 842-846.

73. Castellani, C., and Assael, B. M. (2017). Cystic fibrosis: A clinical view. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *74*(1), 129-140.

74. McCormick, J., Green, M. W., Mehta, G., Culross, F., and Mehta, A. (2002). Demographics of the UK cystic fibrosis population: Implications for neonatal screening. *European Journal of Human Genetics*, *10*(10), 583-590.

75. Kose, M., Pekcan, S., Ozcelik, U., Cobanoglu, N., Yalcin, E., Dogru, D., and Kiper, N. (2008). An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. *European Journal of Pediatrics*, *167*(1), 115-116.

76. Knowles, M. R., and Drumm, M. (2012). The influence of genetics on cystic fibrosis phenotypes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(12), a009548.

77. Katkin, J. P. (2012). *Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis.*https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?20/61/21457?source=see_link, Son Erişim Tarihi: 08.08.2021.

78. Flass, T., and Narkewicz, M. R. (2013). Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, *12*(2), 116-124.

79. Kelly, A., and Moran, A. (2013). Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis*, *12*(4), 318-331.

80. Sermet-Gaudelus, I., Bianchi, M. L., Garabédian, M., Aris, R. M., Morton, A., Hardin, D. S., and Haworth, C. S. (2011). European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*, *10*(2), 16-23.

81. Aris, R. M., Ontjes, D. A., Buell, H. E., Blackwood, A. D., Lark, R. K., Caminiti, M., and Lester, G. E. (2002). Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporosis International*, *13*(2), 151-157.

82. Assael, B. M., Casazza, G., Iansa, P., Volpi, S., and Milani, S. (2009). Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: A longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening. *Pediatric Pulmonology*, *44*(3), 209-215.

83. Rogan, M. P., Reznikov, L. R., Pezzulo, A. A., Gansemer, N. D., Samuel, M., Prather, R. S., and Stoltz, D. A. (2010). Pigs and humans with cystic fibrosis have reduced insulin-like growth factor 1 (IGF1) levels at birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(47), 20571-20575.

84. Olveira, G., and Olveira, C. (2008). Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract. *Nutricion Hospitalaria*, *23*(2), 71-86.

85. Alves, C. A. D., Aguiar, R. A., Alves, A. C. S., and Santana, M. A. (2007). Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, *33*(2), 213-221.

86. Farrell, P. M., White, T. B., Ren, C. L., Hempstead, S. E., Accurso, F., Derichs, N., and Sosnay, P. R. (2017). Diagnosis of cystic fibrosis: Consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *The Journal of Pediatrics*, *181*, 4-15.

87. İnternet: Hekimler için kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği (2020). Web: https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2020/01/Hekim-KF-kitapcik-son-basilan.pdf, Son Erişim Tarihi: 08.09.2021.

88. De Oronzo, M. A. (2011). Hyperechogenic fetal bowel: An ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome?. *Journal of Prenatal Medicine*, *5*(1), 9-13.

89. İnci, A., Ezgü, F.S. (2021). Kistik fibroziste genetik ve prenatal tanı. (Edt. A.T. Aslan, T. Şişmanlar Eyüboğlu), *Kistik Fibrozis*. (1. Baskı). Ankara: Türkiye Klinikleri, 40-44.

90. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2015). *Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi-2015,* T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara.

91. Ersu, R., ve Çakır, E. (2015). *Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi ile tanı alan hastaları izleme rehberi*. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara.

92. Farrell, P. M., Rosenstein, B. J., White, T. B., Accurso, F. J., Castellani, C., Cutting, G. R., and Campbell III, P. W. (2008). Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of Pediatrics*, *153*(2), 4-14.

93. Sosnay, P. R., White, T. B., Farrell, P. M., Ren, C. L., Derichs, N., Howenstine, M. S., and De Boeck, K. (2017). Diagnosis of cystic fibrosis in nonscreened populations. *The Journal of Pediatrics*, *181*, 52-57.

94. Özçelik, U., Karakoç, F., Yüksel, H., Yılmaz, Ö., Gürc, N. (2015). *Ulusal Yenidoğan Tarama Programı, Kistik Fibrozis Taraması, Ter Testi Rehberi.* Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, 4.

95. Farrell, P. M., White, T. B., Howenstine, M. S., Munck, A., Parad, R. B., Rosenfeld, M., and McColley, S. A. (2017). Diagnosis of cystic fibrosis in screened populations. *The Journal of Pediatrics*, *181*, 33-44.

96. LeGrys, V. A., Yankaskas, J. R., Quittell, L. M., Marshall, B. C., and Mogayzel, P. J. (2007). Diagnostic sweat testing: The Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *The Journal of Pediatrics*, *151*(1), 85-89.

97. Sosnay, P. R., Siklosi, K. R., Van Goor, F., Kaniecki, K., Yu, H., Sharma, N., and Cutting, G. R. (2013). Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nature Genetics*, *45*(10), 1160-1167.

98. De Boeck, K., Vermeulen, F., and Dupont, L. (2017). The diagnosis of cystic fibrosis. *La Presse Médicale*, *46*(6), 97-108.

99. Knowles, M. R., Paradiso, A. M., and Boucher, R. C. (1995). In vivo nasal potential difference: Techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Human Gene Therapy*, *6*(4), 445-455.

100. Knowles, M., Gatzy, J., and Boucher, R. (1983). Relative ion permeability of normal and cystic fibrosis nasal epithelium. *The Journal of Clinical Investigation*, *71*(5), 1410-1417.

101. Hug, M. J., and Tümmler, B. (2004). Intestinal current measurements to diagnose cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, *3*, 157-158.

102. Quinton, P., Molyneux, L., Ip, W., Dupuis, A., Avolio, J., Tullis, E., and Gonska, T. (2012). β-adrenergic sweat secretion as a diagnostic test for cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *186*(8), 732-739.

103. Dekkers, J. F., Wiegerinck, C. L., De Jonge, H. R., Bronsveld, I., Janssens, H. M., De Winter-de Groot, K. M., and Beekman, J. M. (2013). A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nature Medicine*, *19*(7), 939-945.

104. Rosenstein, B. J., and Zeitlin, P. L. (1995). Prognosis in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *1*(6), 444-449.

105. Davies, J. C., Alton, E. W., and Bush, A. (2007). Clinical review: Cystic fibrosis. *British Medical Journal*, *335*(7632), 1255-1259.

106. Knowles, M. R., and Durie, P. R. (2002). What is cystic fibrosis?.*New England Journal Medicine,347*(6), 439-442.

107. Conway, S., Balfour-Lynn, I. M., De Rijcke, K., Drevinek, P., Foweraker, J., Havermans, T., and Peckham, D. (2014). European cystic fibrosis society standards of care: Framework for the cystic fibrosis centre. *Journal of Cystic Fibrosis*, *13*(1), 3-22.

108. Jones, A.P. and Wallis, C.E. (2003). Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Systematic Reviews,3,* 1127.

109. McPhail, G. L., Acton, J. D., Fenchel, M. C., Amin, R. S., and Seid, M. (2008). Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *The Journal of Pediatrics*, *153*(6), 752-757.

110. İnternet: Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Published by Royal Brompton & Harefield NHS Trust, (2020). Web: https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL_edited.pdf, Son Erişim Tarihi: 08.09.2021.

111. Elkins, M. R., Robinson, M., Rose, B. R., Harbour, C., Moriarty, C. P., Marks, G. B., and Bye, P. T. (2006). A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine*, *354*(3), 229-240.

112. Daviskas, E., Anderson, S. D., Brannan, J. D., Chan, H. K., Eberl, S., and Bautovich, G. (1997). Inhalation of dry-powder mannitol increases mucociliary clearance. *European Respiratory Journal*, *10*(11), 2449-2454.

113. European Cystic Fibrosis Society, Patient Registry, Annual Data Report. (2018). Version 1.4:135-7. Web: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf, Son Erişim Tarihi: 08.09.2021.

114. Konstan, M. W., Flume, P. A., Kappler, M., Chiron, R., Higgins, M., Brockhaus, F., and Geller, D. E. (2011). Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *Journal of Cystic Fibrosis*, *10*(1), 54-61.

115. Tullis, D. E., Burns, J. L., Retsch-Bogart, G. Z., Bresnik, M., Henig, N. R., Lewis, S. A., and LiPuma, J. J. (2014). Inhaled aztreonam for chronic Burkholderia infection in cystic fibrosis: A placebo-controlled trial. *Journal of Cystic Fibrosis*, *13*(3), 296-305.

116. Flume, P. A., O'Sullivan, B. P., Robinson, K. A., Goss, C. H., Mogayzel Jr, P. J., Willey-Courand, D. B., and Marshall, B. (2007). Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *176*(10), 957-969.

117. Egan, M. E. (2020). Cystic fibrosis transmembrane conductance receptor modulator therapy in cystic fibrosis, an update. *Current Opinion in Pediatrics*, *32*(3), 384-388.

118. Ridley, K., and Condren, M. (2020). Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: The first triple-combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulating therapy. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, *25*(3), 192-197.

119. Lynch III, J. P., Sayah, D. M., Belperio, J. A., and Weigt, S. S. (2015). Lung transplantation for cystic fibrosis: Results, indications, complications, and controversies. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine,36*(2), 299-320.

120. Leeuwen, L., Fitzgerald, D. A., and Gaskin, K. J. (2014). Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*, *15*(1), 69-74.

121. Hughes, A., and Adil, E. A. (2015). What is the role of endoscopic sinus surgery in adult patients with cystic fibrosis?. *The Laryngoscope*, *125*(9), 2018-2020.

122. Ramos, K. J., Smith, P. J., McKone, E. F., Pilewski, J. M., Lucy, A., Hempstead, S. E., and CF Lung Transplant Referral Guidelines Committee. (2019). Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*, *18*(3), 321-333.

123. Lund, L. H., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y., Benden, C., Christie, J. D., Dipchand, A. I., and Stehlik, J. (2014). The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: Retransplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: The official publication of the International Society for Heart Transplantation*, *33*(10), 996-1008.

124. Griesenbach, U., Davies, J. C., and Alton, E. (2016). Cystic fibrosis gene therapy: A mutation-independent treatment. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *22*(6), 602-609.

125. Burney, T. J., and Davies, J. C. (2012). Gene therapy for the treatment of cystic fibrosis. *The Application of Clinical Genetics*, *5*, 29.

126. Malfroot, A., Adam, G., Ciofu, O., Döring, G., Knoop, C., Lang, A. B., and European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Vaccination Group. (2005). Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, *4*(2), 77-87.

127. Stern, R. C., Eisenberg, J. D., Wagener, J. S., Ahrens, R., Rock, M., and Orenstein, D. M. (2000). A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *The American Journal of Gastroenterology*, *95*(8), 1932-1938.

128. Turck, D., Braegger, C. P., Colombo, C., Declercq, D., Morton, A., Pancheva, R., and Wilschanski, M. (2016). ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*, *35*(3), 557-577.

129. Nici, L., Donner, C., Wouters, E., Zuwallack, R., Ambrosino, N., Bourbeau, J., and Troosters, T. (2006). American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *173*(12), 1390-1413.

130. Daniels, T. M. L., Harnett, N., and Lewis, S. (2017). *Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis:* C.F. Trust.

131. Kerem, E., Conway, S., Elborn, S., and Heijerman, H. (2005). Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*, *4*(1), 7-26.

132. Katayıfçı, N., ve Boşnak Güçlü, M. (2021). Kistik fibroziste pulmoner rehabilitasyon. (Edt. A.T. Aslan, T. Şişmanlar Eyüboğlu), *Kistik Fibrozis.* (1. Baskı). Ankara: Türkiye Klinikleri, 74-81.

133. Wilson, L. M., Morrison, L., and Robinson, K. A. (2019). Airway clearance techniques for cystic fibrosis: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*(1), 11231.

134. Mckoy, N. A., Wilson, L. M., Saldanha, I. J., Odelola, O. A., and Robinson, K. A. (2016). Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, 7862.

135. Dab, I., and Alexander, F. (1979). The mechanism of autogenic drainage studied with flow volume curves. *Monographs in Paediatrics*, *10*, 50-53.

136. McIlwaine, M., Wong, L. T., Chilvers, M., and Davidson, G. F. (2010). Long-term comparative trial of two different physiotherapy techniques; postural drainage with percussion and autogenic drainage, in the treatment of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *45*(11), 1064-1069.

137. West, K., Wallen, M., and Follett, J. (2010). Acapella vs. PEP mask therapy: A randomised trial in children with cystic fibrosis during respiratory exacerbation. *Physiotherapy Theory and Practice*, *26*(3), 143-149.

138. Morrison, L., and Milroy, S. (2017). Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *5*(5), 6842.

139. Warwick, W. J., and Hansen, L. G. (1991). The long-term effect of high-frequency chest compression therapy on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *11*(3), 265-271.

140. Varekojis, S. M., Douce, F. H., Flucke, R. L., Filbrun, D. A., Tice, J. S., McCoy, K. S., and Castile, R. G. (2003). A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respiratory Care*, *48*(1), 24-28.

141. Rodriguez Hortal, M. C., Hedborg, A., Biguet, G., and Nygren-Bonnier, M. (2018). Experience of using non-invasive ventilation as an adjunct to airway clearance techniques in adults with cystic fibrosis–A qualitative study. *Physiotherapy Theory and Practice*, *34*(4), 264-275.

142. Bradley, J. M., and Moran, F. (2008). Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,*1*. *2768.*

143. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. (2001). Pulmonary rehabilitation. *Thorax*, *56*(11), 827-834.

144. Mirza, A. A., Rad, E. J., and Mohabir, P. K. (2020). Cystic fibrosis and COVID-19: Care considerations. *Respiratory Medicine Case Reports*, *31*, 101226.

145. McConnell, A. (2013). *Respiratory Muscle Training E-Book: Theory and Practice*. Elsevier Health Sciences.

146. Stanford, G., Ryan, H., and Solis-Moya, A. (2020). Respiratory muscle training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Systematic Reviews*, *12*, 6112.

147. Lee, A., Holdsworth, M., Holland, A., and Button, B. (2009). The immediate effect of musculoskeletal physiotherapy techniques and massage on pain and ease of breathing in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, *8*(1), 79-81.

148. García, S. T., Sánchez, M. A. G., Cejudo, P., Gallego, E. Q., Dapena, J., Jiménez, R. G., and de Terreros, I. G. (2011). Bone health, daily physical activity, and exercise tolerance in patients with cystic fibrosis. *Chest*, *140*(2), 475-481.

149. Barry, D. W., and Kohrt, W. M. (2008). Exercise and the preservation of bone health. *Journal of cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, *28*(3), 153-162.

150. Rhodes, R. E., and Pfaeffli, L. A. (2010). Mediators of physical activity behaviour change among adult non-clinical populations: A review update. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *7*(1), 1-37.

151. Li, M., Mathur, S., Chowdhury, N. A., Helm, D., and Singer, L. G. (2013). Pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, *32*(6), 626-632.

152. Deliva, R. D., Hassall, A., Manlhiot, C., Solomon, M., McCrindle, B. W., and Dipchand, A. I. (2012). Effects of an acute, outpatient physiotherapy exercise program following pediatric heart or lung transplantation. *Pediatric transplantation*, *16*(8), 879-886.

153. Wickerson, L., Mathur, S., and Brooks, D. (2010). Exercise training after lung transplantation: A systematic review. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, *29*(5), 497-503.

154. Lannefors, L., Button, B. M., and McIlwaine, M. (2004). Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: Current practice and future developments. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *97*(44), 8-25.

155. Saiman, L., and Siegel, J. (2004). Infection control in cystic fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*, *17*(1), 57-71.

156. Whittington, A. M., Whitlow, G., Hewson, D., Thomas, C., and Brett, S. J. (2009). Bacterial contamination of stethoscopes on the intensive care unit. *Anaesthesia*, *64*(6), 620-624.

157. VandenBranden, S. L., McMullen, A., Schechter, M. S., Pasta, D. J., Michaelis, R. L., Konstan, M. W., and Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. (2012). Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *47*(2), 135-143.

158. Leite, L. R., Queiroz, K. C. V., Coelho, C. C., Vergara, A. A., Donadio, M. V. F., and Aquino, E. D. S. (2020). Functional performance in the modified shuttle test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Revista Paulista de Pediatria*, *39*.

159. Santana, N. N., Chaves, C. R. M. D. M., Gonçalves, C. P., and Gomes, S. C. D. S. (2020). Factors associated to quality of life in children and adolescents with cystic fibrosis. *Revista Paulista de Pediatria*, *38*, e2018397.

160. Urquhart, D. S., and Saynor, Z. L. (2018). Exercise testing in cystic fibrosis: Who and why?. *Paediatric Respiratory Reviews*, *27*, 28-32.

161. Ziegler, B., Fernandes, A. K., Sanches, P. R. S., Junior, D. P., Thomé, P. R. O., and Dalcin, P. D. T. (2013). Dyspnea perception in cystic fibrosis patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *46*(10), 897-903.

162. Ziegler, B., Rovedder, P. M. E., Oliveira, C. L., e Silva, F. D. A., and Dalcin, P. D. T. R. (2010). Repeatability of the 6-minute walk test in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Respiratory Care*, *55*(8), 1020-1025.

163. Wark, P. A., Cookson, K., Thiruchelvam, T., Brannan, J., and Dorahy, D. J. (2019). Lumacaftor/Ivacaftor improves exercise tolerance in patients with Cystic Fibrosis and severe airflow obstruction. *BMC pulmonary Medicine*, *19*(1), 1-106.

164. Ochman, M., Latos, M., Urlik, M., Stącel, T., Nęcki, M., Tatoj, Z., and Zembala, M. (2019). Cystic fibrosis: From qualification to lung transplantation, a single center experience. *Annals of Transplantation*, *24*, 185-190.

165. Williams, C. A., Wedgwood, K. C., Mohammadi, H., Prouse, K., Tomlinson, O. W., and Tsaneva-Atanasova, K. (2019). Cardiopulmonary responses to maximal aerobic exercise in patients with cystic fibrosis. *PloS One*, *14*(2), e0211219.

166. Lang, R. L., Wilson, C., Stockton, K., Russell, T., and Johnston, L. M. (2019). CyFiT telehealth: Protocol for a randomised controlled trial of an online outpatient physiotherapy service for children with cystic fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*, *19*(1), 1-21.

167. Solway, S., Brooks, D., Lacasse, Y., and Thomas, S. (2001). A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*, *119*(1), 256-270.

168. Li, A. M., Yin, J., Yu, C. C. W., Tsang, T., So, H. K., Wong, E., and Sung, R. (2005). The six-minute walk test in healthy children: Reliability and validity. *European Respiratory Journal*, *25*(6), 1057-1060.

169. Hassan, J., van der Net, J., Helders, P. J., Prakken, B. J., and Takken, T. (2010). Six-minute walk test in children with chronic conditions. *British Journal of Sports Medicine*, *44*(4), 270-274.

170. Guillén, M. J., Asensi, J. V., Moreno, R. G., and Rodríguez, M. N. (1999). Reproducibility of the walking test in patients with cystic fibrosis. *Anales Espanoles de Pediatria*, *51*(5), 475-478.

171. Celli, B. R., Rassulo, J., and Make, B. J. (1986). Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *New England Journal of Medicine*, *314*(23), 1485-1490.

172. Zhan, S., Cerny, F., Gibbons, W., Mador, M., Wu, Y. W. (2006). Development of an unsupported arm exercise test in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Journal Cardiopulm Rehabil, 26*(3), 180-187.

173. Hilton, N., and Solis Moya, A. (2018). Respiratory muscle training for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *5*(5), 6112.

174. Sen Özipek, M., Arikan, H., Çalık Kütükcü, E., Sağlam, M., Vardar Yağlı, N., İnal-İnce, D., Bozdemir Özel, C., Çakmak, A., Sonbahar Ulu, H., Livanelioğlu, A., Emiralioğlu, N., and Özcelik, U. (2016). Comparison of peripheral muscle strength, posture and spinal curvatures for patients with cystic fibrosis and bronchiectasis and healthy subjects. *European Respiratory Journal, 48*(60), PA1347.

175. Crum, E. M., O'connor, W. J., Van Loo, L., Valckx, M., and Stannard, S. R. (2017). Validity and reliability of the Moxy oxygen monitor during incremental cycling exercise. *European Journal of Sport Science*, *17*(8), 1037-1043.

176. Lima, T. R. L., Guimaraes, F. S., Sá Ferreira, A., Penafortes, J. T. S., Almeida, V. P., and Lopes, A. J. (2014). Correlation between posture, balance control, and peripheral muscle function in adults with cystic fibrosis. *Physiotherapy Theory and Practice*, *30*(2), 79-84.

177. Penafortes, J. T., Guimarães, F. S., Moço, V. J. R., Almeida, V. P., Menezes, S. L., and Lopes, A. J. (2013). Relationship between body balance, lung function, nutritional status and functional capacity in adults with cystic fibrosis. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, *17*, 450-457.

178. Dwyer, T. J., Alison, J. A., McKeough, Z. J., Elkins, M. R., and Bye, P. T. P. (2009). Evaluation of the SenseWear activity monitor during exercise in cystic fibrosis and in health. *Respiratory Medicine*, *103*(10), 1511-1517.

179. Wells, G. D., Wilkes, D. L., Schneiderman-Walker, J., Elmi, M., Tullis, E., Lands, L. C., and Coates, A. L. (2008). Reliability and validity of the habitual activity estimation scale (HAES) in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *43*(4), 345-353.

180. Quon, B. S., Patrick, D. L., Edwards, T. C., Aitken, M. L., Gibson, R. L., Genatossio, A., and Goss, C. H. (2012). Feasibility of using pedometers to measure daily step counts in cystic fibrosis and an assessment of its responsiveness to changes in health state. *Journal of Cystic Fibrosis*, *11*(3), 216-222.

181. Abbott, J. (2009). Health-related quality of life measurement in cystic fibrosis: Advances and limitations. *Chronic Respiratory Disease*, *6*(1), 31-41.

182. Henry, B., Aussage, P., Grosskopf, C., and Goehrs, J. M. (2003). Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Quality of Life Research*, *12*(1), 63-76.

183. Yuksel, H., Yilmaz, O., Eser, E., and Quittner, A. (2007). 314 Turkish translation and validation of revised Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ-R) for children. *Journal of Cystic Fibrosis*, (6), 77.

184. Kuczmarski, R. J., Ogden, C. L., Guo, S. S., Grummer-Strawn, L. M., Flegal, K. M., Mei, Z., Wei, R., Curtin, L. R., Roche, A. F., and Johnson, C. L. (2002). 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and development. *Vital and health statistics. Series 11, Data from the National Health Survey*, 11(246), 1–190.

185. Onis, M. D., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., and Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World health Organization*, *85*(9), 660-667.

186. Ozturk, A., Mazicioglu, M. M., Hatipoglu, N., Budak, N., Keskin, G., Yazlak, Z., and Kurtoglu, S. (2008). Reference body mass index curves for Turkish children 6 to 18 years of age. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *21*(9), 827-836.

187. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. (2019). *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019.* Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara: Miki Matbaacılık.

188. Miller, M. R., Crapo, R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., and Wanger, J. (2005). General considerations for lung function testing. *European Respiratory Journal*, *26*(1), 153-161.

189. Johnson, J. D., and Theurer, W. M. (2014). A stepwise approach to the interpretation of pulmonary function tests. *American Family Physician*, *89*(5), 359-366.

190. Quanjer, P. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Pedersen, O. F., Peslin, R., and Yernault, J. C. (1993). Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *European Respiratory Journal*, *6*(16), 5-40.

191. Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., and Singh, S. J. (2014). An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*, *44*(6), 1428-1446.

192. Li, A. M., Yin, J., Au, J. T., So, H. K., Tsang, T., Wong, E., and Ng, P. C. (2007). Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *American journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *176*(2), 174-180.

193. American Thoracic Society. (2002). ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *166*, 518-624.

194. Laveneziana, P., Albuquerque, A., Aliverti, A., Babb, T., Barreiro, E., Dres, M., and Verges, S. (2019). ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *European Respiratory Journal*, *53*(6), 2-25.

195. Domènech-Clar, R., Lopez-Andreu, J. A., Compte-Torrero, L., De Diego-Damia, A., Macian-Gisbert, V., Perpina-Tordera, M., and Roqués-Serradilla, J. M. (2003). Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatric Pulmonology*, *35*(2), 126-132.

196. Basso-Vanelli, R. P., Di Lorenzo, V. A., Ramalho, M., Labadessa, I. G., Regueiro, E. M., Jamami, M., and Costa, D. (2018). Reproducibility of inspiratory muscle endurance testing using PowerBreathe for COPD patients. *Physiotherapy Research International*, *23*(1), e1687.

197. Bardsley, P. A., Bentley, S., Hall, H. S., Singh, S. J., Evans, D. H., and Morgan, M. D. (1993). Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading: A comparison of two techniques. *Thorax*, *48*(4), 354-359.

198. Woszezenki, C. T., Heinzmann-Filho, J. P., Vendrusculo, F. M., Piva, T. C., Levices, I., and Donadio, M. V. F. (2017). Reference values for inspiratory muscle endurance in healthy children and adolescents. *PloS One*, *12*(1), 170-176.

199. Beenakker, E. A. C., Van der Hoeven, J. H., Fock, J. M., and Maurits, N. M. (2001). Reference values of maximum isometric muscle force obtained in 270 children aged 4–16 years by hand-held dynamometry. *Neuromuscular Disorders*, *11*(5), 441-446.

200. Feldmann, A., Schmitz, R. W., and Erlacher, D. (2019). Near-infrared spectroscopy-derived muscle oxygen saturation on a 0% to 100% scale: Reliability and validity of the Moxy Monitor. *Journal of Biomedical Optics*, *24*(11), 1-11.

201. İnternet: Biodex Medical Systems Inc., Biosway Portable Balance System: Operation Manual, Biodex Medical Systems Inc., Upton, NY, USA, 2014, Web: http://www.biodex.com/sites/default/files/950460man_10202revd.pdf, Son Erişim Tarihi: 08.09.2021.

202. Shaffer, S. W., Teyhen, D. S., Lorenson, C. L., Warren, R. L., Koreerat, C. M., Straseske, C. A., and Childs, J. D. (2013). Y-balance test: A reliability study involving multiple raters. *Military Medicine*, *178*(11), 1264-1270.

203. Watz, H., Waschki, B., Meyer, T., and Magnussen, H. (2009). Physical activity in patients with COPD. *European Respiratory Journal*, *33*(2), 262-272.

204. Cox, N. S., Alison, J. A., Button, B. M., Wilson, J. W., Morton, J. M., Dowman, L. M., and Holland, A. E. (2014). Validation of a multi-sensor armband during free-living activity in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, *13*(3), 347-350.

205. Lopez, G. A., Brønd, J. C., Andersen, L. B., Dencker, M., and Arvidsson, D. (2018). Validation of SenseWear Armband in children, adolescents, and adults. *Scandinavian journal of Medicine & Science in Sports*, *28*(2), 487-495.

206. Patel, S. A., Benzo, R. P., Slivka, W. A., and Sciurba, F. C. (2007). Activity monitoring and energy expenditure in COPD patients: A validation study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *4*(2), 107-112.

207. Tudor-Locke, C., Craig, C. L., Beets, M. W., Belton, S., Cardon, G. M., Duncan, S., and Blair, S. N. (2011). How many steps/day are enough? for children and adolescents. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *8*, 78.

208. Ridgers, N. D., Hnatiuk, J. A., Vincent, G. E., Timperio, A., Barnett, L. M., and Salmon, J. (2016). How many days of monitoring are needed to reliably assess SenseWear Armband outcomes in primary school-aged children?. *Journal of Science and Medicine in Sport*, *19*(12), 999-1003.

209. Modi, A. C., and Quittner, A. L. (2003). Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Psychology*, *28*(8), 535-546.

210. Yuksel, H., Yilmaz, O., Dogru, D., Karadag, B., Unal, F., and Quittner, A. L. (2013). Reliability and validity of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised for children and parents in Turkey: Cross-sectional study. *Quality of Life Research*, *22*(2), 409-414.

211. Wilson, R. C., and Jones, P. W. (1989). A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clinical Science*, *76*(3), 277-282.

212. Stollar, F., Adde, F. V., Cunha, M. T., Leone, C., and Rodrigues, J. C. (2011). Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics*, *66*(6), 979-983.

213. Freire, I. D., Abreu e Silva, F. A. D., and Araújo, M. Â. D. (2008). Comparison among pulmonary function test results, the Shwachman-Kulczycki score and the Brasfield score in patients with cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, *34*, 280-287.

214. Welsh, L., Robertson, C. F., and Ranganathan, S. C. (2014). Increased rate of lung function decline in Australian adolescents with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *49*(9), 873-877.

215. Gomes, A., Hutcheon, D., and Ziegler, J. (2019). Association between fat-free mass and pulmonary function in patients with cystic fibrosis: A narrative review. *Nutrition in Clinical Practice*, *34*(5), 715-727.

216. Sarioğlu, F. C., Köse, S. Ş., Güleryüz, H., ve Asilsoy, S. (2019). Kistik fibrozisli çocuklarda toraks bilgisayarlı tomografi bulgularının klinik bulgular ile korelasyonunun değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *33*(3), 235-244.

217. Arikan, H., Yatar, İ., Calik-Kutukcu, E., Aribas, Z., Saglam, M., Vardar-Yagli, N., and Kiper, N. (2015). A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Research in Developmental Disabilities*, *45*, 147-156.

218. Cunha, M. T., Rozov, T., de Oliveira, R. C., and Jardim, J. R. (2006). Six-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *41*(7), 618-622.

219. Lesser, D., Fleming, M., Maher, C., Kim, S., Woo, M., Kenns, T. (2010). Does the 6-min walk test correlate with the exercise stress test in children?. *Pediatric Pulmonology*,*45*(2), 135-140.

220. Chetta, A., Pisi, G., Zanini, A., Foresi, A., Grzincich, G., Aiello, M., Battistini, A., Olivieri, D. (2001). Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respiratory Medicine*, *95*(12), 986-991.

221. Martin, C., Chapron, J., Hubert, D., Kanaan, R., Honoré, I., Paillasseur, J. L., and Burgel, P. R. (2013). Prognostic value of six minute walk test in cystic fibrosis adults. *Respiratory Medicine*, *107*(12), 1881-1887.

222. De Jong, W., Van Der Schans, C. P., Mannes, G. P. M., Van Aalderen, W. M. C., Grevink, R. G., and Koeter, G. H. (1997). Relationship between dyspnoea, pulmonry function and exercise capacity in patients with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*, *91*(1), 41-46.

223. Leite, H. R., Queiroz, I. P., Santos, J. G., de Souza, F. L. B., Figueiredo, P. H. S., de Cordoba Lanza, F., and Lima, V. P. (2021). Measurement properties of the six-minute pegboard and ring test (6pbrt) in healthy adolescents. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*.

224. Özcan Kahraman, B., Özsoy, İ., Tanrıverdi, A., Akdeniz, B., Özpelit, E., Şentürk, B., Acar, S., Sevinç, C., ve Savcı, S. (2020). Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda 6 dakika pegboard ring testinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi, 31*(2), 210-217.

225. Barry, S. C., and Gallagher, C. G. (2003). Corticosteroids and skeletal muscle function in cystic fibrosis. *Journal of Applied Physiology*, *95*(4), 1379-1384.

226. Asher, M. I., Pardy, R. L., Coates, A. L., Thomas, E., and Macklem, P. T. (1982). The effects of inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *American Review of Respiratory Disease*, *126*(5), 855-859.

227. Leroy, S., Perez, T., Neviere, R., Aguilaniu, B., and Wallaert, B. (2011). Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation during exercise in cystic fibrosis: Impact of inspiratory muscle endurance. *Journal of Cystic Fibrosis*, *10*(3), 159-165.

228. De Jong, W., Van Aalderen, W. M. C., Kraan, J., Koeter, G. H., and Van der Schans, C. P. (2001). Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*, *95*(1), 31-36.

229. Keens, T. G., Krastins, I. R., Wannamaker, E. M., Levison, H., Crozier, D. N., and Bryan, A. C. (1977). Ventilatory muscle endurance training in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *American Review of Respiratory Disease*, *116*(5), 853-860.

230. Jong, W. D., van Aalderen, W. M., Kraan, J., Koëter, G. H., and van der Schans, C. P. (2001). Skeletal muscle strength in patients with cystic fibrosis. *Physiotherapy Theory and Practice*, *17*(1), 23-28.

231. Saynor, Z. L., Gruet, M., Rodriguez-Miguelez, P., and Harris, R. A. (2020). Oxygen transport and utilisation during exercise in cystic fibrosis: Contributors to exercise intolerance. *Experimental Physiology*, *105*(12), 1979-1983.

232. Coelho, C. C., Aquino, E. D. S., Diniz, A. L. R., Santos, M. D. S., Oliveira, L. C. D., Poeiras, P. T. C., and Pereira, D. A. G. (2020). Tissue oxygenation in peripheral muscles and functional capacity in cystic fibrosis: A cross-sectional study. *Experimental Physiology*, *105*(9), 1571-1578.

233. Hida, W., Tun, Y., Kikuchi, Y., Okabe, S., Shirato, K. (2002). Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respirology, 7*(1), 3-13.

234. Serbest, K., Eldoğan, O. (2014). İskelet kaslarının yapısı ve biyomekaniği. *Akademik Platform Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi, 2*(3), 41-51.

235. Saynor, Z. L., Barker, A. R., Oades, P. J., and Williams, C. A. (2014). Impaired aerobic function in patients with cystic fibrosis during ramp exercise. *Medicine and Science in Sports & Exercise*, *46*(12), 2271-2278.

236. Saynor, Z. L., Barker, A. R., Oades, P. J., and Williams, C. A. (2016). Impaired pulmonary V O2 kinetics in cystic fibrosis depend on exercise intensity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *48*(11), 2090-2099.

237. Rodriguez-Miguelez, P., Erickson, M. L., McCully, K. K., and Harris, R. A. (2017). CrossTalk proposal: Skeletal muscle oxidative capacity is altered in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Physiology*, *595*(5), 1423.

238. Dik, J., Saglam, M., Tekerlek, H., Vardar-Yagli, N., Calik-Kutukcu, E., Inal-Ince, D., and Dogru, D. (2020). Visuomotor reaction time and dynamic balance in children with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis: A case-control study. *Pediatric Pulmonology*, *55*(9), 2341-2347.

239. Güngör, S., Gencer-Atalay, K., Bahar-Özdemir, Y., Keniş-Coşkun, Ö., and Karadağ-Saygı, E. (2021). The clinical effects of combining postural exercises with chest physiotherapy in cystic fibrosis: A single-blind, randomized-controlled trial. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, *67*(1), 91-98.

240. Prusak, J., Kurzeja, P., Szurmik, T., Mrozkowiak, M., and Umławska, W. (2018). Postural stability in patients with cystic fibrosis. *Journal of Education, Health and Sport*, *8*(9), 1361-1375.

241. Silva, E. M. T. D., Lima, B. F. D., Mantello, É. B., Sousa, A. G. P. D., Diniz, J., and Gazzola, J. M. (2019). Diseases and symptoms associated with changes in postural balance in diabetics: An integrating literature review. *Revista CEFAC*, *21*(6), 1-8.

242. Stein, L., Schülke, F., Kerling, A., Kück, M., Ballmann, M., Jung, S. (2017).Health-related quality of life and physical activity in children with cystic fibrosis.*EC Pulmonology and Respiratory Medicine, 4*(6), 196-209.

243. Lin, Y., Tremblay, M. S., Katzmarzyk, P. T., Fogelholm, M., Hu, G., Lambert, E. V., and ISCOLE Research Group. (2018). Temporal and bi-directional associations

between sleep duration and physical activity/sedentary time in children: An international comparison. *Preventive Medicine, 111*, 436-441.

244. Canlı, M., Özüdoğru, A., ve Kara, E. (2021). COVID-19 Döneminde Çocuklarda Fiziksel Aktivite: Sistematik Derleme. *Turkiye Klinikleri Spor Bilimleri*, *13*(2), 312-317.

245. Guan, H., Okely, A. D., Aguilar-Farias, N., del Pozo Cruz, B., Draper, C. E., El Hamdouchi, A., and Veldman, S. L. (2020). Promoting healthy movement behaviours among children during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Child & Adolescent Health, 4*(6), 416-418.

246. Hegarty, M., Macdonald, J., Watter, P., and Wilson, C. (2009). Quality of life in young people with cystic fibrosis: Effects of hospitalization, age and gender, and differences in parent/child perceptions. *Child: Care, Health and Development*, *35*(4), 462-468.

247. Pınar Senkalfa, B., Sismanlar Eyuboglu, T., Aslan, A. T., Ramaslı Gursoy, T., Soysal, A. S., Yapar, D., and Ilhan, M. N. (2020). Effect of the COVID-19 pandemic on anxiety among children with cystic fibrosis and their mothers. *Pediatric Pulmonology, 55*(8), 2128-2134.

248. Moço, V., Lopes, A., Vigario, P., Almeida, V. Menezes, S., Guimaraes, F. (2006). Pulmonary function, functional capacity and quality of life in adults with cystic fibrosis. *Revista Portuguesa de Pneumologia, 21*(4), 198-202

249. Holsen, I., Kraft, P., Røysamb, E. (2001). The relationship between body image and depressed mood in adolescence: A 5-year longitudinal panel study. *Journal of Health Psychology, 6*(6), 613-627.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

Sayı 031 Tarih: 14.12.2020

Konu: Toplantı Kararları

Sayın Prof. Dr. Meral BOSNAK Güçlü

Proje Yürütücüsü

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 07 Aralık 2020 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim

Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN
GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Kistik fibrozisli hastalarda üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu, denge ve fiziksel aktivite seviyesinin araştırılması**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Fzt.Betül Yoleri, Prof.Dr.Ayşe Tana Aslan, Doç.Dr.Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar-Yüksek lisans tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.11.2020	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	02.11.2020	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: 839 **Toplantı tarihi: 07.12.2020**

Kistik fibrozisli hastalarda üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu, denge ve fiziksel aktivite seviyesinin araştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili düzeltilmiş olan belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İ. Nükhet EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
"*GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR*" DA
YER ALACAK "ÇOCUKLAR" İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: **Kistik fibrozisli hastalarda üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu, denge ve fiziksel aktivite seviyesinin araştırılması**
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü
Diğer Araştırıcıların Adı: Fzt. Betul Yoleri, Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan, Doç. Dr. Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu
Destekleyici (varsa): Yok

Sevgili kardeşim,

Benim adım Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü. Senin gibi kistik fibrozisli olan hastalar hakkında bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, kistik fibrozisli siz kardeşlerimizin egzersiz kapasitesinde, solunum fonksiyonlarında, iskelet ve solunum kaslarında, yaşam kalitesinde, fiziksel aktivite düzeylerinde, dengelerinde, kas oksijeni seviyelerinde etkilenim olup olmadığını belirlemek. Bu değerlendirmeleri yaptığımızda ve bir sonuca ulaştığımızda sizlerin nasıl daha sağlıklı olabileceğinizi ve yaşamlarınıza daha mutlu devam edebileceğinizi keşfetmiş olacağız.

Araştırmaya ben, Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü ve bazı başka doktor ve fizyoterapistler katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen yapılacak olan işlem çok basit. Senden egzersiz kapasiteni değerlendirmek için iki egzersiz testini tamamlamanı isteyeceğiz ve vücudundaki kasların kuvvetini değerlendirmek için sana birkaç ölçüm yapacağız. Dengeni değerlendirmek için bir ölçüm ve bir test yapacağız. Kaslarındaki oksijen miktarını değerlendirmek için yine bir cihazla ölçüm yapmamız gerekecek. Soracağımız bazı sorular olacak onları cevaplamanı ve son olarak koluna takacağımız cihazı 3 gün boyunca kolunda tutmanı rica edeceğiz. Cihazın 24 saat kolunda kalması gerekiyor sadece banyo sırasında çıkarabilirsin. Bu cihaz senin fiziksel olarak ne kadar aktif bir çocuk olduğunu değerlendirmek için takılıyor hiçbir şekilde canını acıtmayacak.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktor ve fizyoterapistlere de söyleyeceğiz ancak senin adını ve değerlendirme sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Benim ve birlikte çalıştığımız hekimin telefon numaralarımız ve adresimiz aşağıda yazıyor. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığında; herhangi bir saatte iletişim numaralarından bize ulaşabilirsiniz.

Sorumlu Araştırmacı Adı : Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü
Tel:
Adres:

Hekim Adı: Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan
Tel:
Adres:

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası: **Tarih:**

Anne- Babasının adı-soyadı:

Anne-Babasının imzası: **Tarih:**

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı:
Adres:
Tel:
İmza:

Hekim adı-soyadı, ünvanı
Adres:
Tel:
İmza:

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN
"GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR"
İÇİN "EBEVEYN" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Kistik fibrozisli hastalarda üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu, denge ve fiziksel aktivite seviyesinin araştırılması
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü
Diğer Araştırıcıların Adı: Fzt. Betül Yoleri, Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan, Doç. Dr. Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu
Destekleyici (varsa): yok.

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan **"Kistik fibrozisli hastalarda üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu, denge ve fiziksel aktivite seviyesinin araştırılması"** isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni çocuğunuzun kistik fibrozis hastası olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- *Amacımız, kistik fibrozisli hastaların egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları, periferik ve solunum kas kuvveti, solunum kas enduransı, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, denge ve kas oksijeni seviyesi gibi değişkenlerinde etkilenim olup olmadığını belirlemek ve değerlendirme sonuçlarını sağlıklı çocukların sonuçlarıyla karşılaştırmaktır.*
- *Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz kistik fibrozisli hastaların daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tedavi edilmesine ve rehabilitasyonuna katkı sağlamış olacaksınız.*
- *Çalışmaya 13 sağlıklı ve 13 kistik fibrozisli hasta dahil etmeyi planlıyoruz. Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Kardiyopulmoner ve Rehabilitasyon Üniteşi işbirliğiyle yürütülecektir.*

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?
(Aşağıdaki paragraf korunarak ilgili açıklamalar yapılmalıdır)

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışmada çocuğunuza doktorlarınızın da bilgisi dahilinde olan ayrı iki egzersiz testi yapılacak, solunum fonksiyonları değerlendirilecek, bazı iskelet kaslarının ve solunum kaslarının kuvveti ölçülecek, denge ve kas oksijeninin değerlendirilebilmesi için iki ayrı ölçüm yapılacak. Bazı anket sorularını sizden ve ondan cevaplamanız istenecektir. Son olarak çocuğunuzun fiziksel olarak ne kadar aktif olduğunu belirleyebilmemiz için koluna bir cihaz takılacak ve 3 gün boyunca (24 saat kolunda kalması gerekecek sadece banyo sırasında çıkarabilecek) kolunda kalması istenecektir.
Çocuğunuzun bu çalışmada kalma süresi ortalama 1 saat olmak üzere maksimum 2 gün olacak şekilde planlanmıştır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

1. *Çalışmada kullanılacak değerlendirme yöntemlerinin bilinen herhangi bir riski olmayıp, rahatsızlık oluşturacak yöntemler değildir. Yapılacak testler sırasında her türlü ihtimale karşı gerekli olan tüm önlemler alınacak ve alanında uzman kişiler tarafından değerlendirmeler yapılacaktır.*
2. *Araştırmadan dolayı çocuğunuzun göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi müdahale doktorlar tarafından yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafınızdan üstlenilecektir.*

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz kistik fibrozisli hastaların daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tedavi edilmesine ve rehabilitasyonuna katkı sağlamış olacaksınız.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler hakkındaki bilgiler burada verilmelidir.

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmacılar çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorununuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişiler ile lütfen iletişime geçiniz.

Sorumlu Araştırmacı Adı : Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü

Hekim Adı: Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünde, Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü tarafından bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, **Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü' ye Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nden veya ( ) iletişim numarasından ve Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan'a Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalından veya ( ) iletişim numarasından ulaşabileceğimizi biliyorum.**
Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Anne-Babasının ad- soyad:

Anne-Babasının imzası: Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı
Adres:
Tel:
İmza:

Hekim adı-soyadı, ünvanı:
Adres:
Tel:
İmza:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER *ALMAYACAKTIR*

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
"GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR" DA YER ALACAK
"SAĞLIKLI ÇOCUKLAR" İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: **Kistik fibrozisli hastalarda üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu, denge ve fiziksel aktivite seviyesinin araştırılması**
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü
Diğer Araştırıcıların Adı: Fzt. Betül Yoleri, Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan, Doç. Dr. Tuğba Şışmanlar Eyüboğlu
Destekleyici (varsa): Yok

Sevgili kardeşim,

Benim adım Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü. Senin yaşlarında olup da kistik fibrozis hastası olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, kistik fibrozis hastası olan arkadaşlarının egzersiz kapasitesinde, solunum fonksiyonlarında, iskelet ve solunum kaslarında, yaşam kalitesinde, fiziksel aktivite seviyelerinde, dengelerinde, kas oksijeni seviyelerinde etkilenim olup olmadığını belirlemektir. Bu değerlendirmeleri yaptığımızda ve bir sonuca ulaştığımızda arkadaşlarının nasıl daha sağlıklı olabileceklerini ve yaşamlarına daha mutlu devam edebileceklerini keşfetmiş olacağız.

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya ben, Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü ve bazı başka doktor ve fizyoterapistler katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen yapılacak olan işlem çok basit. Senden egzersiz kapasiteni değerlendirmek için iki egzersiz testini tamamlamanı isteyeceğiz ve vücudundaki kasların kuvvetini değerlendirmek için sana birkaç ölçüm yapacağız. Dengeni değerlendirmek için bir ölçüm ve bir test yapacağız. Kaslarındaki oksijen miktarını değerlendirmek için yine bir cihazla ölçüm yapmamız gerekecek. Soracağımız bazı sorular olacak onları cevaplamanı ve son olarak koluna takacağımız cihazı 3 gün boyunca kolunda tutmanı rica edeceğiz. Cihazın 24 saat kolunda kalması gerekiyor sadece banyo sırasında çıkarabilirsin. Bu cihaz senin fiziksel olarak ne kadar aktif bir çocuk olduğunu değerlendirmek için takılıyor hiçbir şekilde canını acıtmayacak.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktor ve fizyoterapistlere de söyleyeceğiz ancak senin adını ve değerlendirme sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer bu çalışmaya katılırsan kistik fibrozis hastası arkadaşlarının daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tedavi edilmesine, yaşamlarına daha kaliteli ve mutlu bir şekilde devam etmelerine katkı sağlamış olacaksın.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez.
Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Benim ve birlikte çalıştığımız hekimin telefon numaralarımız ve adresimiz aşağıda yazıyor. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığında; herhangi bir saatte iletişim numaralarından bize ulaşabilirsiniz.

Sorumlu Araştırmacı Adı : Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü

Hekim Adı: Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı-soyadı:

Çocuğun imzası: **Tarih:**

Anne- Babasının adı-soyadı:

Anne-Babasının imzası: **Tarih:**

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı:
Adres:
Tel:
İmza:

Hekim adı-soyadı, ünvanı
Adres:
Tel:
İmza:

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN
"GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR" **DA YER ALACAK**
"SAĞLIKLI ÇOCUĞUN EBEVEYNİNE" YÖNELİK
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Kistik fibrozisli hastalarda üst ekstremite egzersiz kapasitesi, kas oksijenizasyonu, denge ve fiziksel aktivite seviyesinin araştırılması
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü
Diğer Araştırıcıların Adı: Fzt. Betül Yoleri, Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan, Doç. Dr. Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu
Destekleyici (varsa): Yok

Değerli anne ve babalar;

Benim adım Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü. Sizin çocuğunuzun yaşlarında olup da kistik fibrozis hastası olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, kistik fibrozisli hastaların egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları, periferik ve solunum kas kuvveti, solunum kas endurans, fiziksel aktivite seviyesi, yaşam kalitesi, denge ve kas oksijenizasyonu gibi değişkenlerinde etkilenim olup olmadığını belirlemek ve değerlendirme sonuçlarını sizin çocuğunuz gibi sağlıklı çocukların sonuçlarıyla karşılaştırmaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek ve sonuçları doğru değerlendirilebilmek için aynı yaş gruplarında sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmalarına gereksinim vardır.

Araştırmaya ben, Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü ve bazı başka doktorlar ve fizyoterapistler katılacaklar. Eğer sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını istersenız çocuğunuza doktorlarımızın da bilgisi dahilinde olan ayrı iki egzersiz testi yapılacak, solunum fonksiyonları değerlendirilecek, bazı iskelet kaslarının ve solunum kaslarının kuvveti ölçülecek, denge ve kas oksijeninin değerlendirilebilmesi için iki ayrı ölçüm yapılacak. Bazı anket sorularını sizden ve ondan cevaplamanız istenecektir. Son olarak çocuğunuzun fiziksel olarak ne kadar aktif olduğunu belirleyebilmemiz için kolunu bir cihaz takılacak ve 3 gün boyunca (24 saat kolunda kalması gerekecek sadece banyo sırasında çıkarabilecek) kolunda kalması istenecektir.
Çocuğunuzun bu çalışmada kalma süresi ortalama 1 saat olmak üzere maksimum 2 gün olacak şekilde planlanmıştır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktor ve fizyoterapistlere de söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve değerlendirme sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.
Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz kistik fibrozis hastası akranlarının daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tedavi edilmesine ve rehabilitasyonuna katkı sağlamış olacaksınız.

Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Benim ve ilgili hekimin telefon numaralarımız ve adreslerimiz aşağıda bulunmaktadır.

Çalışma ile ilgili bir sorununuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda bizimle lütfen iletişime geçiniz.

Sorumlu Araştırmacı Adı : Prof. Dr. Meral Boşnak Güçlü

Hekim Adı: Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan

Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası: Tarih:

Anne-Babasının adı- soyadı:

Anne-Babasının imzası: Tarih:

Sorumlu Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı:
Adres:
Tel:
İmza:

Hekim adı-soyadı, ünvanı
Adres:
Tel:
İmza:

BGOF-Girişimsel olmayan-Sağlıklı çocuk ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	1/1

EK-3. Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis (CFQ-R) izni

Betül Yoleri 19.10.2020
Alıcılar:

İyi Günler,

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünde kistik fibrozisli hastalarda planlamış olduğum tezim kapsamında Türkçe geçerliliğini yapmış olduğunuz Kistik Fibrozis Anketini kullanmak üzere izninizi rica ediyorum. Anketin Türkçe versiyonunu ve puanlama sistemini de paylaşırsanız çok minnettar kalırım.

Araş. Gör. Betül Yoleri
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
Emek/Ankara

Hasan Yüksel 19.10.2020
Alıcılar: ben

Betül merhaba,
tabiki kullanabilirisn. Ekte Türkçe formalrı ve yaş grupları var.

Değerlendirme formu da dahil.

Selamlar

Prof Dr Hasan YÜKSEL

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji ve Göğüs Bilim Dalı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : YOLERİ, Betül

Uyruğu : T.C.

Eğitim Derecesi	**Okul/Program**	**Mezuniyet Tarihi**
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi /Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	2018
Lise	Tülay Başaran Anadolu Lisesi	2014

İş Deneyimi

Yıl	**Yer**	**Görev**
2020-devam ediyor	Gazi Üniveristesi	Araştırma Gör.

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Bargı, G., Yoleri, B., Yalçın, M.M., Baloş, Törüner, F., Boşnak Güçlü, M., (2021-14,15 Ağustos) *Akromegalisi Olan Bireylerde Egzersiz Kapasitesi, Dispne, Solunum Kas Kuvveti, Solunum Fonksiyonu ve Fiziksel Aktivitenin Araştırılması*.5.Uluslararası İstanbul Bilimsel Araştırmalar Kongresi (Online)

2. Yoleri, B., Boşnak Güçlü, M., Şişmanlar, Eyüboğlu, T. ve Aslan A.T. (2021, 4-5-6 Haziran) *Kistik Fibrozis Hastalarında Kas Oksijenizasyonunun Egzersiz Kapasitesi, Solunum ve Periferik Kas Kuvveti ile İlişkisi*. 6. Uluslararası Katılımlı Pediatrik Rehabilitasyon Kongresi (Online).

3. Bargı, G., Baytok, E., Yoleri, B., İncedere, F., Kula, S., Tunaoğlu, F.S. ve Boşnak Güçlü, M. (2021-30 Nisan,1 Mayıs) *Pulmoner Arteryel Hipertansiyonlu Pediatrik Hastalarda Egzersiz Kapasitesinin Solunum Kas Kuvveti ve Fiziksel Aktiviteyle İlişkisi.* 6. Uluslararası Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilimleri Kongresi (Online)

GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR