

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUK HASTALARDA BAĞIRSAK
GEÇİRGENLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. HAVVA PARLATAN ÖZBÜLÜÇ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

KONYA, 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUK HASTALARDA BAĞIRSAK
GEÇİRGENLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. HAVVA PARLATAN ÖZBÜLÜÇ

ORCID: 0000-0001-9344-0897

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. AHMET OSMAN KILIÇ

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yaptığı katkılardan dolayı anabilim dalı başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen, uzmanlık eğitimim süresince ve tez danışmanım olarak yaptığı katkılardan dolayı değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet Osman Kılıç'a, eğitimimde ve yine tezimde büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Sevgi Pekcan hocama, bilgi ve deneyimlerini aktaran tüm hocalarıma, asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum yan dal asistanı ve asistan arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan, beni destekleyen, bugünlere gelmeme emek veren aileme teşekkürlerimi sunarım.

Ađustos 2023

Dr. Havva Parlatan Özbülüç

ÖZET

KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUK HASTALARDA BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİNİN İNCELENMESİ

DR. HAVVA PARLATAN ÖZBÜLÜÇ

2023, UZMANLIK TEZİ

Kistik fibrozis (KF) otozomal resesif geçiş gösterir. KF’de salgı hücreleri, sinüsler, akciğer, karaciğer, pankreas ve üreme organlarının epitel membranlarında klor kanalı olarak görev yapan; KF transmembran regülatur (KFTR) proteini mutasyona uğrar. Bu mutasyon KFTR proteininde yapısal veya fonksiyonel bozukluğa neden olur. KF mukus kıvamında koyulaşma ve duktuslarda obstrüksiyona neden olan progresif seyirli kronik bir hastalıktır. Çalışmalar bağırsak bariyerindeki bozulmanın birçok hastalığın etiopatogenezinde önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Serum zonulin ve claudin-3 epitel hücreleri arası sıkı bağlantıları düzenleyen proteinlerdendir. Çalışmamıza KF ile takipli hastalar ile kontrol grubu olarak sağlıklı çocuklar dahil edildi. İki grup arasında serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri karşılaştırıldı. KF hastalarının antropometrik ölçümleri, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık şiddeti ve tanıda kullanılan kan parametreleri, solunum fonksiyon testleri (SFT), genetik mutasyonlar, fekal elastaz ve ter testi sonuçları ile serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri arasındaki ilişki gösterildi.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonundan 05.04.2022 tarih ve 2022/3758 sayılı karar ile onay alındı. Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde KF tanısı ile takipli 44 hasta ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları polikliniğine rutin kontrol amaçlı başvuran 54 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden ailelerin çocukları ile oluşturuldu. Çalışmamızda hastaların bağırsak geçirgenliğini değerlendirmek için serum

zonulin ve claudin-3 seviyelerini ölçmek amacıyla çocuklardan venöz kan örneği alındı. Serum örneklerini çalışmak için ELISA yöntemi kullanıldı.

Yapılan bu araştırmaya toplam 98 katılımcı dâhil edildi. Çalışma grubunun %43,2'si (n=19) kız, %56,8'i (n=25) erkekti. Çalışmaya dâhil edilen 44 KF hastasının yaş ortancası 108,50 ay, kontrol grubundaki 54 hastanın yaş ortancası 92,50 ay olarak tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubunun yaşları, boy, kilo, vücut kitle indeksi arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubunda claudin-3 değeri ortancası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,009). Serum zonulin değeri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,149). Serum zonulin düzeyinin ortancası çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar arasında kızlarda erkeklere göre anlamlı yüksekti (p=0,043).

KF tanılı çocuk hastalarda serum zonulin ve claudin-3 seviyeleri literatürde daha önce çalışılmamıştır. Bulgularımız KF hastalarında bağırsak geçirgenliğininin hastalık etyopatogenezindeki rolü için claudin-3 proteininin önemli bir parametre olabileceğini düşündürmüştür. Bulgularımızın daha kapsamlı çalışmalarla literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibrozis, zonulin, claudin-3, transmembran proteinler, çocuk.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF INTESTINAL PERMEABILITY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

HAVVA PARLATAN ÖZBÜLÜÇ, MD

SPECIALTY THESIS, KONYA, 2023

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disorder. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulatory (CFTR) protein is functioning as a chloride channel in the epithelial membranes of secretory cells, sinuses, lung, liver, pancreas and genital organs. CFTR is mutated in the cystic fibrosis disease. This mutation causes a structural or functional defect in the CFTR protein. CF is a progressive chronic disease that causes thickening of mucus and obstruction in the ducts. Studies show that disruption of the intestinal barrier may be an important risk factor in the etiopathogenesis of many diseases. Serum zonulin and claudin-3 are proteins that regulate tight junctions between epithelial cells. In our study; we included patients with CF and healthy children as a control group. Serum zonulin and claudin-3 levels were compared between the two groups. The relationship between anthropometric measurements, gender, age at diagnosis, disease severity, blood parameters, pulmonary function tests, genetic mutations, fecal elastase and sweat test results and serum zonulin and claudin-3 levels of CF patients were shown.

In this study, we included 44 patients who were followed up with the diagnosis of CF in the Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Pediatric Pulmonary Diseases outpatient clinic and 54 healthy control groups who applied to the Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine General Pediatrics outpatient clinic for routine control. Venous blood samples were taken from children to measure serum zonulin and claudin-3 levels in order to evaluate the intestinal permeability of the patients and control groups. The

ELISA method was used for the analysis of serum samples. SPSS 18.0 program was used for statistical analysis. A $p < 0.05$ was considered significant.

A total of 98 participants were included in this study. 43.2% ($n=19$) of the study group were female and 56.8% ($n=25$) were male. In this study's cystic fibrosis patients median age was 108.50 (67.25-179.00) months, and control group's median age was 92.50 (56.75-139.75) months. There was no significant difference between the age, height, weight and body mass index (BMI) of the study and control groups. The median of claudin-3 level in the study group was statistically significantly higher than the control group ($p=0.009$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of serum zonulin value ($p=0.149$). The median of serum zonulin level was significantly higher in women than in men among all participants included in the study ($p=0.043$).

Serum zonulin and claudin-3 levels in pediatric patients with CF have not been studied before in the literature. We think that claudin-3 protein may be an important parameter for the role of intestinal permeability in disease etiopathogenesis in pediatric CF patients. We suggest that our findings will contribute to the literature with more comprehensive studies.

Keywords: Cystic fibrosis, zonulin, claudin-3, transmembrane proteins, child.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kistik fibrozis	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Tanım.....	3
2.1.3 Kistik fibrozis transmembran regülatuar protein	3
2.1.4 Kistik fibrozis genetiği	5
2.1.5 Kistik fibrozis hastalığının patogenezi	7
2.1.5.1 Akciğer hastalığının patogenezi	7
2.1.5.2 Pankreas hastalığı patogenezi	8
2.1.5.3 Karaciğer hastalığı patogenezi	9
2.1.5.4 Renal hastalık patogenezi	9

2.1.5.5 Bağırsak tulumunun patogenezi	9
2.1.6 Kistik fibrozis tanısı	9
2.1.6.1 Kistik fibrozis tarama testi.....	13
2.1.6.2 Mutasyon analizi	14
2.1.6.3 Ter Testi.....	14
2.1.6.4 Tanı destekleyici testler	15
2.1.7 Kistik fibrozis hastalığında klinik bulgular	16
2.1.8 Kistik fibrozis hastalığında tedavi	18
2.1.8.1 Antibiyotik tedavisi	18
2.1.8.2 Mukolitik tedavi	19
2.1.8.3 Gastrointestinal sistem tutulumu tedavileri	19
2.1.8.4 Beslenme.....	20
2.1.8.5 Mutasyon spesifik tedaviler	20
2.1.8.6 Endokrinolojik sistem tutulumu tedavileri	22
2.2 Bağırsak Geçirgenliği ve Sıkı Bağlantı Elemanları	23
2.2.1 Bağırsak Bariyerinin Yapısı	23
2.2.2 Geçirgen Bağırsağı Göstermede Kullanılan Yöntemler	24
2.2.3 Zonulin	25
2.2.4 Claudinler.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 Örneklem Grubunun Seçilmesi	29
3.2 Serum Zonulin ve Claudin-3 Düzeyi Ölçüm Yöntemi.....	30

3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi.....	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR.....	62

TABLÖLAR

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2.1 Kistik fibrozis fenotipik özellikleri	10
Tablo 2.2 Kistik fibrozis tanı kriterleri	10
Tablo 2.3 Ter testinde yanlış pozitiflik yapan durumlar	15
Tablo 2.4 Ter testinde yanlış negatiflik durumlar	15
Tablo 2.5 Avrupa ilaç ajansı tarafından onaylanan kistik fibrozis transmembran regülatuar protein modülatör ilaçları.....	22
Tablo 4.1 Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4.2 Çalışma ve kontrol gruplarında serum zonulin ve claudin-3 değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.3 Serum zonulin ve claudin-3 değerlerinin cinsiyetle karşılaştırılması	33
Tablo 4.4 Çalışma grubu, kontrol grubu ve tüm grubun yaş ve antropometrik ölçümlerinin serum zonulin düzeyi ile ilişkisi.....	34
Tablo 4.5 Çalışma grubu, kontrol grubu ve tüm grubun yaş ve antropometrik ölçümlerinin serum claudin-3 düzeyi ile ilişkisi	35
Tablo 4.6 Çalışma grubunun psödomonas kolonizasyonu, psödobartter sendromu, mekonyum ileusu, rektal prolapsus, nazal polip varlığı ile serum zonulin ve claudin-3 düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.7 Çalışma grubunun immunreaktif tripsinojen, fekal elastaz, genetik mutasyonu, gastrointestinal sistem hastalık öyküsünün varlığı ile serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri ile karşılaştırılması	37

Tablo 4.8 Çalışma grubunun tanı yaşı, hastaneye yatış sıklığı ve ter testi değerlerinin serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri ile karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.9 Çalışma grubunun solunum fonksiyon testi sonuçları ile serum zonulin ve claudin-3 düzeylerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.10 Çalışma grubunun balgam, boğaz ve burun kültürü sonuçlarının serum zonulin ve claudin-3 değerleriyle karşılaştırılması	40
Tablo 4.11 Serum zonulin değerinin çalışma, kontrol grubu ve hastaların tamamında bakılan laboratuvar parametreleri ile ilişkisi	41
Tablo 4.12. Serum claudin-3 değerinin çalışma, kontrol grubu ve hastaların tamamında bakılan laboratuvar parametreleri ile ilişkisi.....	42
Tablo 4.13 Serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri için yapılan ROC analiz sonuçları.....	43
Tablo 4.14 Serum claudin-3 için ROC analizi ile belirlenen cut off değerleri.....	44
Tablo 4.15 Çalışma grubunun solunum fonksiyon testi sonuçlarına ait değerler.....	44
Tablo 4.16 Kistik fibrozis hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri	45
Tablo 4.17 Çalışma grubunda <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kolonizasyonu, psödobakter sendromu, mekonyum ileusu, rektal prolapsus, nazal polip, alerjik bronkopulmoner aspergillus varlığı dağılımı.....	46
Tablo 4.18 Çalışma grubunda <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kolonizasyonu varlığı ile boy, kilo, vücut kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 4.19 Çalışma grubunda balgam, boğaz ve burun kültürü sonuçlarının dağılımı	48
Tablo 4.20 Çalışma ve kontrol grubunda bakılan laboratuvar parametrelerine ait değerlerinin karşılaştırılması	49

ŞEKİLLER

Sayfa no

Şekil 2.1 Kistik fibrozis transmembran regülatuar protein yapısı	4
Şekil 2.2 Kistik fibrozis transmembran regülatuar protein gen mutasyonunun sınıflandırılması.....	5
Şekil 2.3 Kistik fibrozis tanı algoritması	11
Şekil 2.4 Kistik fibrozis transmembran regülatuar protein modülatörü ilaçların etki mekanizması.....	21
Şekil 2.5 Zonulinin etki mekanizması	26
Şekil 2.6 Claudinlerin yapısı	28
Şekil 4.1 Çalışma ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı.....	31
Şekil 4.2 Çalışma ve kontrol gruplarında serum zonulin ve claudin-3 düzeyi.....	34
Şekil 4.3 Serum zonulin ve serum claudin-3 düzeyleri için çizilen ROC eğrisi.....	43

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABPA	: Alerjik bronkopulmoner aspergilloz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CRP	: C reaktif protein
DAG	: Diaçilgliserol
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
ENaC	: Epitelyal sodyum kanalı
EGFR	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
FEF25-75	: Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı
FEV1	: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü
FVC	: Zorlu vital kapasite
GİS	: Gastrointestinal sistem
GGT	: Gama glutamil transferaz

IL	: İnterlökin
IP-3	: İnositol 1,4,5-trifosfat
IRT	: İmmunreaktif tripsinojen
KF	: Kistik fibrozis
KFİD	: Kistik fibrozis ilişkili diyabet
KFTR	: Kistik fibrozis transmembran regülatuar
MSD	: Membrane spanning domain (iki membran geçen bölge)
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
NBD	: Nucleotide binding domain (iki nükleotid bağlanan bölge)
PAR2	: Proteinaz aktive reseptör 2
PERT	: Pankreas enzim replasman tedavisi
PKA	: Protein kinaz A
PKC	: Protein kinaz C
PPI	: Fosfatidil inositol
RD	: Regülatör domain (düzenleyici bölge)
SFT	: Solunum fonksiyon testi
TJ	: Tight junction
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktör alfa
UKKS	: Ulusal kistik fibrozis hasta kayıt sistemi

VA : Vücut ağırlığı

VKİ : Vücut kitle indeksi

ZO-1 : Zonula occludens 1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik fibrozis (KF), kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) proteinini kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanan, kronik, progresif, multisistemik, beyaz ırkta sıkça görülen otozomal resesif bir hastalıktır (Drumm ve ark. 2005). Bu hastalığın etyopatogenezi üzerine yapılan çalışmalar hala devam etmektedir.

KF hastalığında akciğerden sonra en çok etkilenen sistem gastrointestinal sistemdir (GİS) (Paranjape ve Mogayzel 2014). KF hastalığının etyopatogenezi aydınlatmak için ince bağırsak anormalliklerine dair veriler birkaç çalışmada yer almaktadır. Bu anormallikler arasında değişen salgı fonksiyonu (Hardcastle ve ark. 1990), glikozun aktif taşınması (Frase ve ark. 1985), amino asit emilimindeki değişiklikler (Morin ve ark. 1976) ve artmış bağırsak geçirgenliği (Dalzell ve ark. 1990) yer alır. KF hastalığında bu anormallikler arasında artmış bağırsak geçirgenliğinin sebebi olarak; bağırsak mukozasını örten anormal mukus, bağırsak lümeninde yüksek konsantrasyonda sindirilmemiş protein, safra asitleri, bakteriler, mide asidi hipersekresyonun neden olduğu proksimal ince bağırsak mukozal hasarı düşünülmüştür (Cox ve ark. 1982). KF hastalarında sağlıklı kontrollere göre artmış intestinal permeabilityyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır (De Lisle 2014).

Çölyak hastalığı (De Lisle 2014), inflamatuvar barsak hastalığı (Murphy ve ark. 1989) ve akut gastroenterit (Ford ve ark. 1985) gibi mukozal hasarla ilişkili hastalıklarda ince bağırsağın geçirgenliğinin arttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra dermatis herpetiformis, atopik egzema (Bjarnason ve ark. 1985), romatoid artrit (Sundqvist ve ark. 1982) gibi bazı bağırsak dışı hastalıklarda bağırsak geçirgenliğinin arttığı görülmektedir.

İntestinal permeabilitenin bir göstergesi olarak integral transmembran proteinleri üzerinde durulmuştur. Bunlardan zonulin, protein-protein etkileşimleri ve hücreler arasındaki sıkı bağlantıları kontrol eden fizyolojik bir düzenleyicidir. Proteinaz aktive edici reseptör-2 (PAR2) aracılığıyla sıkı bağlantılardaki geçirgenliği artırır ve bağırsak geçirgenliğinde non-invaziv bir biyobelirteç işlevi görür. Zonulin düzeyi kronik inflamatuvar süreçler ve farklı pek çok hastalık ile ilişkilendirilmiştir (Işık ve ark. 2020). Claudin-3 ise hücreler arası sıkı bağlantıların yapısında özellikle intestinal dokuda yoğun şekilde bulunan transmembran bir proteindir. Claudin, yan hücrenin claudinine bağlanarak, parasellüler alandan madde geçişini kontrol eder (Banerjee ve ark. 2006).

Bu moleküller hastalık etyopatogenezinde olduğu gibi bazı hastalıkların tedavisinde de araştırılmıştır. Claudin-3 ve claudin-4'ün *Clostridium perfringens* enterotoksini ile aynı reseptörü paylaşması ve bu sebeple anti-tümör tedavilerin bir hedefi haline gelmiş olması da claudin ailesini daha da önemli kılmıştır (Saeki ve ark. 2010). Zonulin reseptör antagonisti larazotid asetat şu anda çölyak hastalığında faz III deneylerden geçmekte olan bir moleküldür. Çölyak hastalarında larazotid asetat verilerek etkilerini inceleyen klinik çalışmalar, bağırsak geçirgenliğinde azalma ile birlikte ishal şişkinlik gibi semptomlarda azalma, anti-doku transglutaminaz antikörlerinde ve interferon gama düzeyinde azalma ile sonuçlanmıştır (Hoilat ve ark. 2022). Bir başka hayvan çalışmasında zonulin reseptör blokajı ile tip 1 diabetes mellitus (DM) insidansının yaklaşık %70 azaldığı gözlemlendiği ve bu tedaviye yanıt verenlerin adacık hücrelerine karşı antikor geliştirmedeği belirlenmiştir (Troisi ve ark. 2021). Bu bilgiler doğrultusunda intestinal permeabilitedeki bozulmanın KF gelişiminde önemli bir faktör olabileceğini ve doğrudan bu geçirgenliği hedef alan tedavilerin bu hastalığın tedavisi için yeni terapötik fırsatlar sunabilir.

Çalışmamızdaki amacımız, bozulan intestinal bariyer üzerinde zonulin ve claudin-3 proteinin rolünü araştırmaktır ve hastalık etyopatogenezindeki etkisini incelemektir. Çalışmaya dahil ettiğimiz KF hastalarının serum zonulin ve claudin-3 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle mukayesesini yaparak, KF hastalığının etyopatogenezinde bağırsak geçirgenliğinin rolü araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kistik fibrozis

2.1.1 Epidemiyoloji

KF insidansı Avrupa bölgesinde 2500 canlı doğumda bir olarak düşünülürken yenidoğan tarama programlarının ortaya çıkması ile bu oranın 1/3000 ile 1/6000 arasında değiştiği görülmüştür (Scotet ve ark. 2020). Kayıt sistemlerinin ve tarama programların geliştirilmesi ile birlikte KF insidans ve prevalansının ırklara ve coğrafi bölgelere göre farklılık gösterdiği raporlanmıştır (Corriveau ve ark. 2018). Türkiye’de yapılan çalışmalar sonucunda 3000 canlı doğumda bir olarak tahmin edilen KF insidansının 2015-2016 yılları arasında Orta Anadolu’da 1/3400 olarak bildirilmiştir (Hangül ve ark. 2019). Ancak ülke genelinde akraba evliliğinin fazla olması nedeniyle bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Koc ve Eryurt 2017).

2.1.2 Tanım

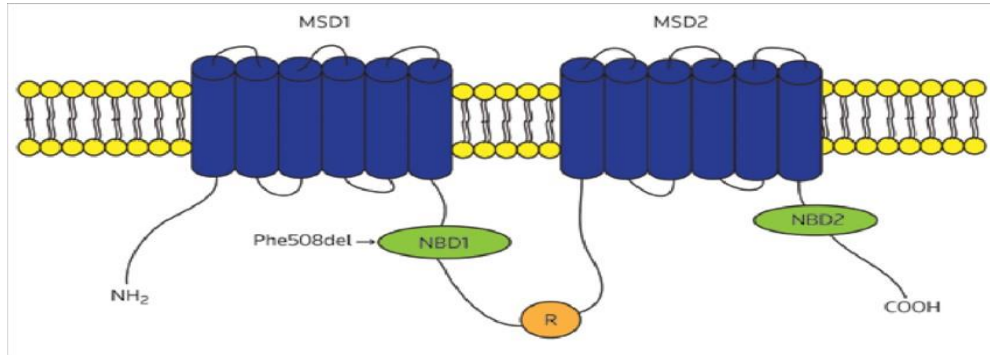
KF otozomal resesif geçiş gösterir. Salgı hücreleri, sinüsler, akciğer, karaciğer, pankreas ve üreme organlarının epitel membranlarında klor kanalı olarak görev yapan, KFTR mutasyonu sonucunda KFTR proteininde meydana gelen yapısal veya fonksiyonel bozukluğa bağlı mukus kıvamında koyulaşma ve duktuslarda obstrüksiyon görülür. Progresif seyirli kronik bir hastalıktır (Fila ve ark. 2016). Hastalık 1938 yılında bir çocuk patoloğu olan Dr. Dorothy Anderson tarafından raporlanmıştır (Erdoğan 2020). KFTR protein, ter bezleri, pankreas, solunum, sindirim ve üreme sistemi, muköz bezler gibi birçok yerde bulunur. Hastalıkta yüksek ölüm oranları ve düşük yaşam kalitesi söz konusu iken son yıllarda yeni ve etkin tedavi fırsatları ile hastaların yaşam süresi ve kalitesinde belirgin iyileşmeler kaydedilmiştir. Böylelikle çocukluk çağının ölümcül hastalığı olarak tanınmakta olan hastalık, erken tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte erişkinleri de etkileyen bir hastalık halini almıştır (Yankaskas ve ark. 2004).

2.1.3 Kistik fibrozis transmembran regülatuar protein

KFTR proteini, anyonların membranın elektrokimyasal gradiyenti ile her iki yöne pasif olarak hareket edebildiği bir kanal oluşturur (Dong ve ark. 2008). Epitelyal hücrelerin apikal yüzeyinde yerleşen bu protein iyon transportunda görev alır ve sadece siklik adenozin

monofasfat (cAMP) bağımlı bir kanal olarak işlev görmeye kalmaz, epitelyal sodyum kanalı (ENaC) ve Na/K ATPaz gibi diğer iyon kanallarını da regüle eder ve epitel hücrelerine sodyum emilimini artırır (Le Drévo ve ark. 2008). İyon transportundaki bu değişiklikler su emiliminde bir artışa neden olurken, solunum yolunun yüzeyinde sıvının ve mukosilyer klirensin azalmasına neden olmaktadır. KF hastalığında, sodyum transportunun malnutrisyon ve akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu saptanmış ve sodyum transportundaki anormallik ne kadar az ise solunum yolu fonksiyonları ve beslenme durumunun o derece iyi olduğu belirlenmiştir (Leal ve ark. 2008). KFTR proteini, akciğer, pankreas, ter bezleri, karaciğer submukozal bezler, üreme organları ve barsak gibi birçok epitelde iyon transportunun dengelenmesinde rol oynar. KFTR proteininin immün yanıtta bozulmada rol oynayabileceği öne sürülmekle birlikte kesin sonuçlar yoktur (Riordan 2008). Epitel dışında KFTR'ın hava yolu düz kas hücrelerinde de eksprese olduğu ve kontraksiyonda kalsiyum salınımını düzenlediği de gösterilmiştir. Bu yerleşim ve fonksiyon, KF'li hastalardaki hava yolu duyarlılığı ve astım benzeri klinik bulguları açıklayabilir (Michoud ve ark. 2009).

Bu protein epitelyum hücresinde sıvı ve elektrolit transferi yapan adenozin trifosfat (ATP) taşıyıcı protein ailesinin üyelerindedir. KFTR proteini, iki transmembran domain (Membrane Spanning Domain [MSD]), iki nükleotid bağlanan bölge (Nucleotide Binding Domain [NBD]) ve bir düzenleyici bölge (Regülator Domain [R]) bölgeden oluşmaktadır (Şekil 2.1). Bu protein cAMP bağımlı protein kinaz-A (PKA) ile kontrol edilmektedir.



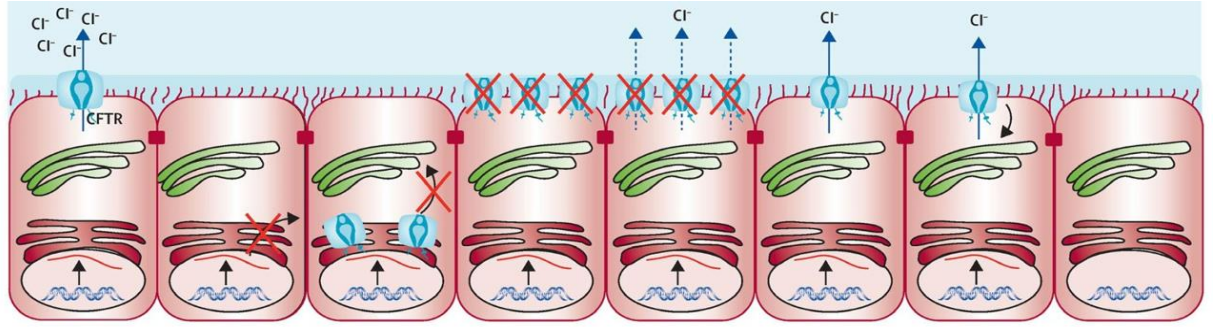
Şekil 2.1 Kistik fibrozis transmembran regülatuar protein yapısı (Zhang ve ark. 2016)

KFTR proteininin nükleotid bağlama bölgesine bağlanan ATP'nin hidrolizi ile, R bölgesi fosforlanarak kanalın açılıp kapanmasında görev alır. Normal hücrelerde KFTR endoplazmik retikulumdan salgılanır, Golgi cisimciğinde glikolize olur, epitelyum hücresinin apikal membranında yer alarak klor, bikarbonat, tiyosiyanat ve glutatyon gibi

birçok anyonun zardan geçişinde görevlidir. MSD' ler anyona özgü deliklerin şekillenmesini sağlarken, NBD'ler ise taşınma için gerekli olan enerjiyi oluşturarak ATP' nin kendisine bağlanıp hidrolize olmasını sağlar. R bölgesindeki serin rezidülerinin fosforillenmesi ile PKA uyarılır ve KFTR aktive olur (Sheppard ve Welsh 1999).

2.1.4 Kistik fibrozis genetiği

KF geni 1989 yılında keşfedilen yedinci kromozomun uzun kolunda yer alır (7q31-q32) ve 1480 aminoasitten oluşan KFTR proteinini kodlar. KF geninde şimdiye kadar 2000'den fazla mutasyon ve varyasyon tanımlanmıştır (Orenstein ve ark. 2002). Dünya çapında KF'den sorumlu en yaygın görülen mutasyon F508del adlı 508. pozisyonda fenilalanin kodlayan üç bazın silinmesidir (Riordan ve ark. 1989). Türk toplumundaki hastalarda ise delta F508 mutasyonunun görülme sıklığı %20-30 olarak bulunmuştur (Atag ve ark. 2019).



	Class I	Class II	Class III	Class IV	Class V	Class VI	Class VII
CFTR PROTEİN DEFEKTLERİ	PROTEİN YOK	PROTEİNİN HÜCRE ZARINA TAŞINMASINDA HATA	PROTEİN KAPI İŞLEVSİZ	İLETKENLİĞİN AZALTILMASI	PROTEİN MİKTARI AZ	HIZLI YIKIM	mRNA SENTEZ BOZUKLUĞU
MUTASYON ÖRNEKLERİ	Gly542X, Trp1282X	Phe508del, Asn1303Lys, Ala561Glu	Gly551Asp, Ser549Arg, Gly1349Asp	Arg117His, Arg334Trp, Ala455Glu	Ala455Glu, 3272-26A→G, 3849+10 kg C→T	c. 120del23, rPhe508del	dele2,3(21 kb), 1717-1G→A
DÜZENLEYİCİ TEDAVİLER	PROTEİN SENTEZİ	İLETİM DÜZENLENMESİ	KANAL AKTİVİTESİNİN DÜZENLENMESİ	KANAL AKTİVİTESİNİN DÜZENLENMESİ	PROTEİN SENTEZİ	STABİLİZASYON DÜZENLENMESİ	YOK

Şekil 2.2 Kistik fibrozis transmembran regülatuar protein gen mutasyonunun sınıflandırılması (De Boeck 2020)

KF tanımlanmış mutasyonların; KFTR proteininin üretimi, fonksiyonu ve hücre zarındaki stabilitesi üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Mutasyonların bu farklı sonuçları; klinik bulguları ve hastalığın şiddetini belirlemektedir. Bu sonuçlar aynı zamanda farklı moleküler yaklaşımlar ve tedaviler için de fırsat yaratır (Elborn 2016). KFTR gen

mutasyonları, meydana gelen bozukluğun sentezlenen protein üzerindeki yapısal ve fonksiyonel etkilerine göre yedi grupta incelenmektedir (Şekil 2.2) (De Boeck 2020);

Sınıf I: Ribonükleik asitin işlevini bozarak kısa ve yetersiz KFTR proteini üretimi olur. Dur kodonları, çerçeve kayması mutasyonları veya uç birleştirme mutasyonları nedeniyle KFTR proteini üretilemez; yani fonksiyonel KFTR proteini yoktur. Örnekler arasında G542X, W1282X, R553X, 621+G>T ve 1717-1G>A bulunur (Moskowitz ve ark. 2008).

Sınıf II: KFTR proteini, sınıf I den farklı olarak sentezlenir, fakat endoplazmik retikulumdan golgiye geçişinde bozukluk vardır, hücre membran yüzeyine ulaşamadığı için klor kanalları oluşamaz. Grup II'de hücre içindeki protein trafiğinin bozulması nedeniyle KFTR katlanması hatalıdır, hatalı protein hücre yüzeyine çıkamayarak endoplazmik retikulum veya golgi cisimciği tarafından parçalanır. Delta F508del mutasyonu, bu gruptadır (De Boeck ve Amaral 2016).

Sınıf III: Bu mutasyon türünde KFTR proteini membran yüzeyine ulaşır ancak ATP'nin yıkımı ve fosforilasyon basamaklarındaki sorun nedeniyle işlevsizdir. Hatalı kanal düzenlemesi mevcuttur. G551D, beyaz popülasyonlarda en yaygın görülen sınıf III mutasyondur (Moskowitz ve ark. 2008).

Sınıf IV: KFTR protein yapısı ve şeklinde değişiklikler vardır. KFTR proteini hücrenin apikaline ulaşmasına rağmen klor kanal aktivitesi tam değildir. Klor kanalının hatalı üretimi sebebiyle iyon iletiminde hatalar bulunur.

Sınıf V: KFTR kanal proteini miktarı olması gerekenden daha azdır. Bu da KFTR fonksiyon kaybına sebep olur.

Sınıf VI: KFTR proteininin normalden daha kısa sürede yıkılmaktadır. Yanlış anlam mutasyonları nedeniyle KFTR membran stabilitesi azalmıştır.

Sınıf VII: Mesajcı ribonükleik asit (mRNA) sentez bozukluğudur. KFTR protein yokluğu görülür. Modülatör tedavisi yoktur (De Boeck ve Amaral 2016).

Sınıf I, II ve III mutasyonları için homozigot olan hastalarda genelde pankreatik yetmezlik ve mekonyum ileus sıklığı artmıştır, erken ölümler görülebilir, akciğer fonksiyonlarında erken ve daha belirgin kötüleşme olur, malnutrisyon oranı ve ağır karaciğer

hastalığı riski yüksektir. Sınıf IV ve V mutasyonları taşıyan hastalarda daha hafif akciğer hastalığı, daha geç ölüm görülür ve pankreas fonksiyonu yüksek oranda normaldir. Sınıf IV ve V mutasyonlarından biri ilk üç grup mutasyon grubundan bir mutasyonla birlikte görüldüğünde fenotipik olarak daha dominanttır (Elborn 2016).

2.1.5 Kistik fibrozis hastalığının patogenezi

Tüm ekzokrin epitelleri etkileyebilen bir hastalık olan KF, epitel hücresi membranındaki KFTR adlı klor kanalının defekti sonucunda ortaya çıkar (Gadsby ve ark. 2006). KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, bağırsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre membranında klor transportunun bozulmasına neden olur (Le Drévo ve ark. 2008).

2.1.5.1 Akciğer hastalığının patogenezi

KF'te, hastaların %90'dan fazlasının ölüm nedeni solunum yetmezliğidir. Bu nedenle akciğer ve solunum yolu tutulumu hastaların klinik ağırlığını, yaşam süre ve kalitelerini belirleyen ana sistem tutulumunu oluşturur. Bronşiyal obstrüksiyon ve staz kronik enfeksiyon, inflamasyon, fibrozis, bronşektazi ve kistik dilatasyona neden olur (Gadsby ve ark. 2006).

Mukus klirens sistemlerinin sağladığı mekanik temizleme, hava yolu savunma sisteminin önemli bir kısmını oluşturur (Boucher 2007). Akciğer tutulumu açıklayan iki önemli hipotez bulunur. Bunlardan bir "düşük hacim hipotezi" dir (Goss ve Burns 2007). KF'te de KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle sodyumun emilimi artar, klor absorpsiyonu bozulur. Hava yolu yüzeyinde oluşan dehidratasyon, siliyer fonksiyonları bozar ve mukus stazına neden olur. Sonuç olarak, kronik bakteriyel enfeksiyon başlar (Boucher 2007). KFTR normalde ENaC'ı baskılar, ancak KF'te bu baskılanma olmadığından sodyum transportu artarak epitele fazla su emilimine neden olur (Goss ve Burns 2007). KF deki dehidrate mukus nedeniyle mukus tabakasının viskozitesi artar, perisiliyer tabaka çöker ve mukus tabakası epitel hücre yüzeyi ile doğrudan temas eder. İmmobilize olan mukus plaklarına musin hipersekresyonu ise, plağın daha da kalınlaşmasına neden olarak hava yolu obstrüksiyonunu ağırlaştırır. (Boucher 2007).

KF'teki akciğer hastalığını açıklamada öne sürülen diğer bir hipotez de "tuz fazlalığı hipotezi"dir. Bu hipoteze göre, KFTR'daki bozukluk sonucunda, solunum yolu sıvısında

sodyum ve klor miktarı artmıştır. Solunum yolları sıvısındaki beta defensin, lizozim, laktoferrin gibi antibakteriyel koruyucu proteinlerin fonksiyonları, bu sıvıdaki tuz miktarına bağlıdır. KF’te solunum yolu sıvısındaki tuz miktarı artmış olduğu için, bu proteinlerin fonksiyonlarında bozulma olur; bu da kronik bakteriyel enfeksiyona yol açar (Heijerman 2005).

KF’te gösterilebilir enfeksiyon yokluğunda bile bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında inflamatuvar hücreler, lökotirin B4 ve interlökin (IL) 8 artar, IL-10 ve lipoksinler gibi anti-inflamatuvar ürünler azalır (Machen 2006). IL-6 ve IL-8 gibi inflamasyon sitokinlerinde artışı, nötrofillerin bölgeye göçüne neden olur (Chen ve ark. 2008). Bu nötrofiller fagositozu gerçekleştirmez ve sekonder nekroza uğrayarak serin proteazler gibi hücre içi mediyatörler ortama salınır. Fizyolojik koşullarda hücre içi ve dışı bakteriyel öldürmede görevli olan proteazler, kronik hastalık durumunda akciğer ve solunum yollarına hasar verir. Nötrofillerin parçalanması ile ortama salınan deoksiribo nükleik asit (DNA) ve F-aktin solunum yollarında balgamın sert bir yapıya sahip olmasına neden olur (Petit-Bertron ve ark. 2008). *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu virulans etmenleri arasında olan piyosiyenin siliyer hareketleri ve mukosiliyer transportu olumsuz etkiler. Ayrıca, oksidatif stresi arttırıp KFTR aracılı klor transferini bozarak KF’li kişilerde akciğer hastalığı bulgularının artışına neden olabilir (Schwarzer ve ark. 2008).

2.1.5.2 Pankreas hastalığı patogenezi

KF’te koyu ve yapışkan sekresyonların duktusları tıkanması sonucunda pankreasın sindirim enzimlerinde yetersizlik ortaya çıkar. Duktus lümeninde biriken sekresyonlar, önce obstrüksiyon ve duktusta genişlemeye neden olur, sonrasında ise ekzokrin pankreas dokusunun hasarı ve fibrozis gelişir (Krysa ve Steger 2007). Kronik pankreatit ve adacık hücre kaybı sonucu insülin salınımında azalma ve insülin direnci nedeni ile diyabet oluşur. Bu hastalarda pankreatik asiner dokunun fibröz ve yağlı doku ile yer değiştirdiği görülür (Stalvey ve ark. 2006). Adacık hücre hasarından sorumlu olan bir başka mekanizma da, KF’deki artmış inflamatuvar süreçtir ve hiperglisemi de bu sürece katkıda bulunur (Stalvey ve ark. 2008).

2.1.5.3 Karaciğer hastalığı patogenezi

KF hastalarının yaklaşık üçte birinde gelişen karaciğer hastalığında tipik lezyon biliyer tıkanıklık ve ilerleyici periportal fibrozisin neden olduğu fokal biliyer sirozdur (Colombo 2007). KFTR kolanjiositler ve safra kesesi epitelyum hücrelerinin apikal bölümlerinde bulunur ve temel görevi duktus sekresyonlarının düzenlenmesidir. KF hastalarında, KFTR fonksiyonlarının olmayışı safra kanalının akışkanlığı ve alkalizasyonunu bozarak safra kanalı obstrüksiyonu ve karaciğer etkilenmesine neden olur. Periportal fibrozis gelişiminde de ilk basamak safra yolları hücrelerinin hasarındır. Bununla birlikte beslenme eksiklikleri ve antibiyotik tedavilerinin de karaciğer üzerine olumsuz etkileri vardır (Colombo ve ark. 2006).

2.1.5.4 Renal hastalık patogenezi

KF'li kişilerin Bartter benzeri hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz tablosuna (psödobartter sendromu) eğilimleri vardır. İdrarda sodyum klorür atılımı azalır ve idrar konsantrasyonunda bozukluk olabilir. Bunların böbrek fonksiyonlarında primer bir bozukluktan mı yoksa hücre dışı sıvı hacmindeki değişikliklerden mi kaynaklandığı açık değildir. Böbreklerde özellikle korteks ve dış medullada KFTR mRNA ekspresyonu olduğu bilinmektedir. KFTR, proksimal ve distal tübül epitelinin apikal bölgelerinde gösterilmiştir. Ayrıca, KFTR'ın proksimal tübülden reseptör aracılı endositoz ile düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geri emiliminde rol oynadığı ve KF'li kişilerde bu proteinlerin renal geri emiliminde sorun olduğu öne sürülmektedir (Jouret ve Devuyst 2009).

2.1.5.5 Bağırsak tulumunun patogenezi

KF'te barsaklar hem birincil mukozal KFTR defektine bağlı iyon transport defekti hem de pankreas ve safra yolları tutulumuna bağlı malabsorpsiyona ait klinik belirtiler ortaya çıkar (Littlewood ve ark. 2006). KF'te klor sekresyonundaki bozulma sonucunda yenidoğanlarda mekonyum ileus ve obstrüktif bağırsak hastalığı oluşur (Greger 2000).

2.1.6 Kistik fibrozis tanısı

KF tanısında yenidoğan tarama programları önemli yer tutmaktadır. Yenidoğan taraması ile tanı konulamayan hastalarda ise KF'nin klinik tanısı; tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, steatore ve gelişme geriliği triadına dayanır (Paranjape ve Mogayzel 2014).

KF da görülen klinik özellikler tablo 2.1’ de gösterilmiştir. KF tanı kriterleri Tablo 2.2 ’de verilmiştir (Farrell ve ark. 2017).

Tablo 2.1 Kistik fibrozis fenotipik özellikleri (Hodson 2016)

Kistik fibrozis için spesifik bulgular
Mekonyum ileusu
Ekzokrin pankreas yetmezliği
Distal intestinal obstrüksiyon
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ile akciğer enfeksiyonu
Üst loblarda bronşektazi
<i>Burkholderia cepacia</i> ile enfeksiyon
Nazal polip
Hipokloremik metabolik alkaloz
Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu, obstrüktif azospermi

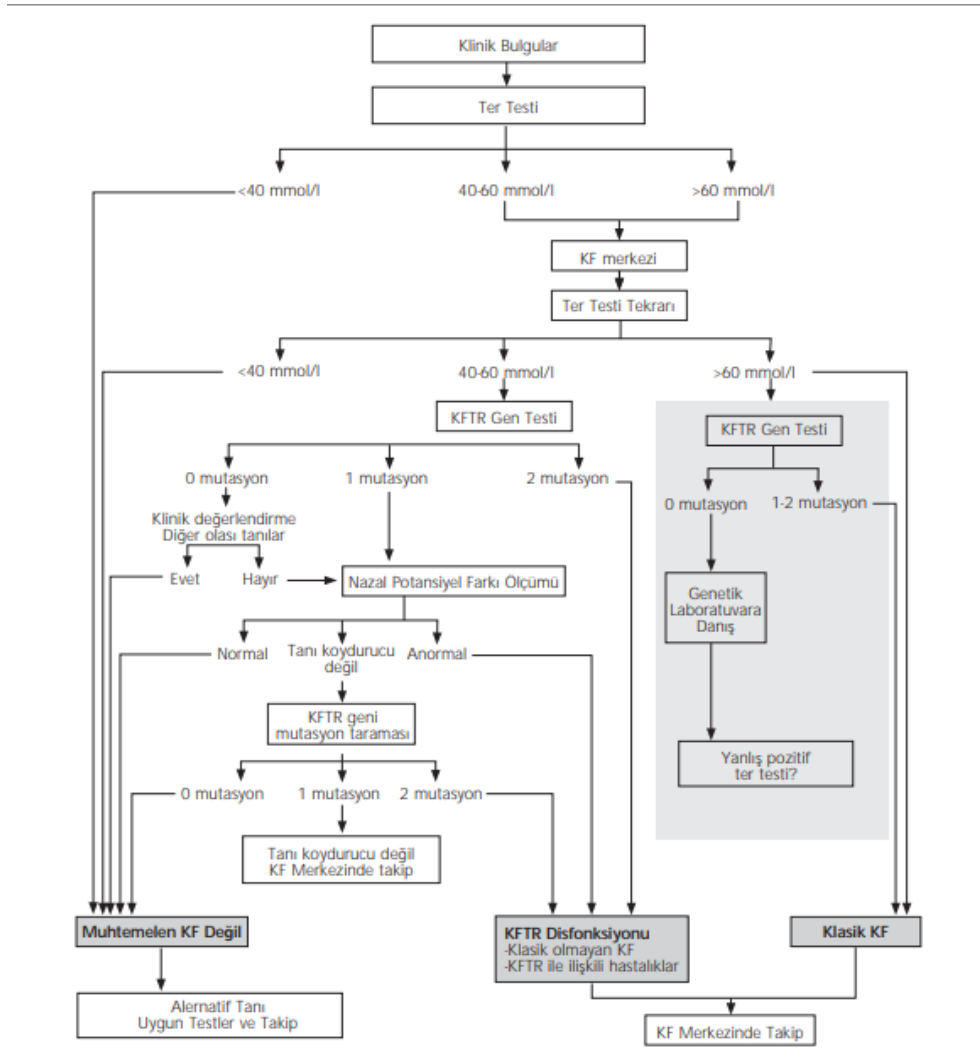
Tablo 2.2 Kistik fibrozis tanı kriterleri (Farrell ve ark. 2017).

Aşağıdakilerden en az biri	Ve kistik fibrozis transmembran regülatuar proteini kodlayan gen bozukluğunu gösterecek bir laboratuvar testi;
Bir veya daha fazla KF ile uyumlu klinik bulgu veya	İki veya daha fazla kez ter testi pozitifliği veya
KF olan bir kardeş öyküsü veya	İki kistik fibrozis mutasyonunun gösterilmesi veya
Yenidoğan döneminde pozitif tarama testi	Anormal nazal potansiyel farkı

Tipik (Klasik) KF; bir veya daha fazla KF fenotipik özelliği taşıyan ve ter testi >60 mmol/L olan hastalardır. Bu hastalarda kronik sinopulmoner enfeksiyonlar, karakteristik nutrisyonel ve gastrointestinal anormallikler, tuz kaybı ve erkeklerde obstrüktif azospermi görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda klasik KF görülür ve her iki KFTR geninde KF’e yol açan mutasyon saptanabilir. Bu hastalarda pankreatik yetmezlik görülebilir veya pankreas fonksiyonu normal olabilir. Hızlı kötüleşme gösteren ağır hastalık görülebileceği gibi hastalık daha hafif bir seyir de izleyebilir (De Boeck ve ark. 2006).

Atipik (Non-klasik) KF; bu hastalarda da en azından bir KF fenotipik özelliği görülür ancak ter testi normal veya sınırdadır. Bu hastalara tanı konabilmesi için her iki KFTR geninde KF'e yol açan mutasyon gösterilmesi veya nazal potansiyel farkı ölçümü ile KFTR disfonksiyonunun kanıtlanması gerekir. Çoğu hastada pankreas fonksiyonu yeterlidir ve akciğer hastalığı daha hafiftir (Türk Toraks Derneği; Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011).

KFTR ile ilişkili hastalıklar; KF tanısı konmayan ancak KFTR mutasyonu taşıma insidansı yüksek olan hastalıklardır. Bu hastalıklar; alerjik bronkopulmoner aspergillozis, akut veya tekrarlayan pankreatit, izole obstrüktif azospermi, kronik rinosinüzit, yaygın bronşektazi, diffüz panbronşiyolittir (Türk Toraks Derneği; Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011).



Şekil 2.3 Kistik fibrozis tanı algoritması (De Boeck ve ark. 2006).

Yenidoğan tarama testinden sonra şüpheli tanılı bebekler; Avrupa’da KF kesin olmayan tanı, Amerika’da KF ilişkili metabolik sendrom olarak isimlendirilmiştir. Tarama yapılan bebeklerin %3-4’ü bu şekilde tanı alır. Şekil 2.3’de bu hastaların tanı algoritması gösterilmiştir. Bu tanıyı alan bebeklerin prognozu tahmin edilememektedir. Bu nedenle geçici bir tanıdır. KF uzmanlığına sahip bir merkezde takip gerektirir. Bunların bazıları klasik KF hastalığına, bazıları KF ilişkili hastalığa dönüşebilirken, bazıları da asemptomatik olarak kalabilmektedir. Bu tanının sıklığı, bir bölgede kullanılan yenidoğan tarama tipinden ve popülasyonun demografik çeşitliliğinden etkilenebilmektedir (Groves ve ark. 2015). Tarama programı içerisinde genetik analiz olan ülkelerde bu tanının sıklığı daha yüksektir (Barben ve ark. 2017).

Belirgin klinik semptom ve bulgular, pankreatik yetmezliğin varlığı veya KF’le ilişkili bir patojenin varlığı (özellikle *P. aeruginosa*) KF tanısını destekler. Klinik bulgusu olmayan ancak ter testi ara değerlerde olan hastalar hastalık tanısı konana veya hastalık dışlanana dek takip edilmelidir. Hastada semptomlar devam eder veya semptomlar düzelir ancak pankreatit ya da *P. aeruginosa* enfeksiyonu gibi KF tanısını düşündüren klinik varsa tanı algoritması izlenir. Algoritmada KF tanısı olası değil seçeneğine ulaşıldığında primer siliyer diskinezi, humoral immün yetmezlik, Schwachman sendromu gibi alternatif tanıları araştırılmalıdır (Türk Toraks Derneği; Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011).

KF tanısındaki genel öneriler aşağıda sıralanmıştır (Farrell ve ark. 2008) (Şekil 2.3);

1. Eğer ter testi >60 mmol/L ise KF tanısı konur. Mutasyon analizinde iki tane KF’e neden olan mutasyon saptanmazsa ter testi tekrar edilir. İki ter testi pozitif olan veya bir testi pozitif olup mutasyon analizinde iki tane KF’e neden mutasyon saptanan hastalar herhangi bir yaşta başvurabilirler ve bu hastalarda KF akciğer hastalığı görülme olasılığı yüksektir.

2. Altı aylıktan büyük çocukta ter testi <39 mmol/L ise bu hastada KF hastalığı olma olasılığı düşüktür. Ancak iki tane KF’e neden olan mutasyon saptanırsa bu hastalara KF tanısı konur ve hastalar KF merkezinde izlenmelidirler.

3. Ter testinde ara değer (6 aylıktan küçük bebeklerde 30-59 mmol/L, 6 aylıktan büyük çocuklarda 40-59 mmol/L) saptanan hastalarda ayrıntılı KFTR gen analizi önerilir (Farrell ve ark. 2008);

a) İki KF’e neden olan mutasyon saptanırsa KF tanısı konur.

b) KF'e neden olabilecek mutasyon saptanmaz veya tek bir mutasyon saptanır ise ve KFTR ile ilişkili hastalık düşündürülen klinik bulgu varsa KFTR ile ilişkili hastalık tanısı konabilir. Bebeklerde 2-6 aylıkken, daha büyük hastalarda hemen ter testi tekrar edilmelidir ve yine ara değer saptanırsa hasta KF merkezinde değerlendirilmelir. KF merkezinde klinik durum değerlendirilmesi, ileri genetik analiz, ekzokrin pankreas fonksiyon testi ve *P. aeruginosa* açısından kültürlerin alınması önerilir. Ek olarak pankreatik görüntüleme, yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi, BAL kültürü, SFT, nazal potansiyel farkı ölçümü, primer siliyer diskinezi ve bağışıklık yetmezliği tanılarının dışlanması ve erkeklerde genital değerlendirme (genital muayene, rektal ultrason, semen analizi) önerilebilir (Farrell ve ark. 2008).

2.1.6.1 Kistik fibrozis tarama testi

KF hastaları genellikle yenidoğan taramasından sonra veya yaşamın ilk birkaç yılında tanı almaktadırlar. KF için yenidoğan taraması artık hastalığın yüksek prevalansı olan çoğu ülkede uygulanmaktadır. Yenidoğan tarama programları, hastalığın şiddetini, bakım yükünü ve bakım maliyetlerini azaltır. Ayrıca gecikmiş ve gözden kaçan tanıları da önlerler (Elborn 2016). Ülkemizde 1 Ocak 2015'ten beri yenidoğan tarama programı çerçevesinde immünreaktif tripsinojen (IRT) yöntemi ile KF taraması yapılmaktadır. Hasta yenidoğanlarda pankreas enzimlerinin salınımı bozulmaktadır ve IRT aktif formu olan tripsine dönüştürülememektedir ve pankreas kanalı tıkanıklığının da etkisiyle kana tripsinojen reflüsü oluşmaktadır. KF erken tanı ve tedavisi için serum IRT düzey ölçümü ve DNA gen analizi olmak üzere iki tarama testi bulunmaktadır. IRT düzeylerinin doğumdan sonra hızla düşmesi sebebiyle test ömrün sadece ilk sekiz haftasında yapıldığında anlamlıdır. Sekiz haftalık bebeklerde görülen negatif değer anlamlı olmamakla birlikte pozitif değer destekleyici özelliğini korumaktadır. İlk IRT'nin sensitivitesi %80'dir (Elborn 2016).

İmmünreaktif tripsinojenin 90 µg/l üzerine olması durumunda ikinci basamak teste geçilir. Genellikle ikinci testler IRT tekrarı veya DNA analizidir. İkinci IRT test sonucunda 70 µg/l üzeri değer ileri tetkik gerektirir. (Dogru ve ark. 2020). Ülkemizde IRT taraması ile KF şüphesi olan bebekler ter testi sonuçlarına göre değerlendirilmekte iken Amerika Birleşik Devletleri'nde eyaletlerin %90'ında, Avrupa'nın çoğu ülkesinde, tüm Avustralya ve Yeni Zelanda'da bir kez IRT pozitifliği sonrasında, taramanın ikinci ayağı olarak DNA testi yapılarak en sık rastlanan KFTR mutasyonlarına bakılmasıdır (Castellani ve ark. 2019). Avrupa KF hastalığında en iyi uygulamalar rehberi IRT/DNA'yı önermektedir. Genetik

çeşitliliğe sahip topluluklarda genetik bir panel oluşturulamaması nedeni ile gen analizinin tarama programına dahil edilememesi taramayı zorlaştırmaktadır. Ülkemizde de bu nedenle yenidoğan taraması IRT/IRT şeklinde yapılmakta olup pozitif saptanan bireylerde ter testi yapılmaktadır (Rosenberg ve Farrell 2005).

2.1.6.2 Mutasyon analizi

KF hastalığı ile ilişkili KFTR geninde 2000'nin üzerinde mutasyon tanımlanmış ve artarak devam etmektedir (Hodson 2016). Mutasyona spesifik tedavilerin ortaya çıkması ile her bir bireyde KF'e neden olan mutasyonu saptamak oldukça önemli hale gelmiştir. Öncelikle en sık mutasyonların tarandığı popülasyondaki mutasyonların %80-85'ni içeren mutasyon paneli çalışılmakta, eğer mutasyon saptanmazsa tüm KFTR geni ve büyük delesyon ve insersiyonlar çalışılmaktadır (De Boeck ve ark. 2017). Beyaz ırkta en sık görülen ve KF allelerinin %70-75'nde saptanan mutasyon F508del'dir (Hodson 2016).

2.1.6.3 Ter Testi

İlk kez 1959'ta tanımlanan ter testi bugün de KF hastalarının tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Terin toplanması için iki yöntem mevcuttur.

Gibson Cooke yöntemi; stimüle edilen ter bir pedde toplanır, toplanan terde klor analizi titrasyonla yapılır. Yenidoğan ve altı aydan küçük bebeklerde <30 mmol/L normal, 30-59 mmol/L şüpheli, ≥ 60 mmol/L ise anormal olarak kabul edilir. Altı aydan büyük çocuk ve erişkinlerde <40 mmol/L olması normal, 40-59 mmol/L arası şüpheli, ≥ 60 mmol/L olması ise anormal olarak kabul edilir. Terde klor konsantrasyonunun 160 mmol/L'den daha fazla olması mümkün değildir. Bu sonuç yöntemde hata olduğunu gösterdiğinden tekrar edilmelidir.

Macroduct® yöntemi; stimüle edilen ter konkav plastik disk şeklinde kapiller tüpte toplanır, ölçülen değer konduktivitedir. Konduktivitede, Gibson Cooke yönteminden farklı izole klor analizine ek olarak sodyum, bikarbonat, potasyum gibi iyonlar da ölçülmektedir. Konduktivite değeri 0-60 mmol/L ise normal, 60-90 mmol/L ise şüpheli, 90 mmol/L ve üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilir. Ter testi sonucu etkileyen durumlar tablo 2.3 ve tablo 2.4 de gösterilmiştir (Türk Toraks Derneği; Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. 2011).

Tablo 2.3 Ter testinde yanlış pozitiflik yapan durumlar (Türk Toraks Derneği; Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. 2011).

Ter testinde yanlış pozitifliğe neden olacak durumlar
Malnutrisyon
Atopik dermatit, egzema
Konjenital adrenal hiperplazi
Hipotiroidi, hipoparatiroidi
Panhipopituarizm
Kleinifelter sendromu
Otonomik disfonksiyon
Tip 1 glikojen depo hastalığı
Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği
Mukopolisakkaridozlar
Ektoderma displazi
Nefrojenik diyabetes insibitus
Yanlış ter testi uygulaması

Tablo 2.4 Ter testinde yanlış negatiflik durumlar (Türk Toraks Derneği; Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. 2011).

Ter testinde yanlış negatifliğe neden olacak durumlar
Periferik ödem
Hipoproteinemi
Dehidratasyon
Hipokloremi
Toplanan terin yetersiz olması
Bazı kistik fibrozis mutasyonlarını taşıyan hastalar

2.1.6.4 Tanı destekleyici testler

Ter ve DNA testleri tanı koydurucu olmayan hastalarda kullanılan yardımcı testler bulunmaktadır. Nazal potansiyel fark ölçümü KFTR proteininin aktivitesini değerlendirmek üzere nazal mukozadan ölçülen transepitelyal potansiyel farkı klor salınımindaki bozukluğu göstermektedir (Sermet-Gaudelus ve ark. 2010). Fekal elastaz ölçümü pankreas ekzokrin

işlevini ölçmeye yarar. Düşük düzeyleri pankreas yetmezliğini ve KF'yi desteklerken yüksek veya normal düzey tanıyı dışlamaya yetmemektedir (Wells ve ark. 2012). Sekretin ve kolesistokinin uyarısı sonucu duodenal sıvı toplanması işlemi ile pankreatik enzim düşüklüğü gösterilmesi KF tanısını desteklemektedir. SFT, solunum yolu ve BAL kültürlerinin alınarak KF destekleyici patojen gösterilmesi, ayrııcı tanıda yer alan siliyer diskinezi ve immün yetmezlikleri dışlamak üzere testlerin yapılması önerilmektedir (Farrell ve ark. 2008).

2.1.7 Kistik fibrozis hastalığında klinik bulgular

Bazı KF vakaları, doğum öncesi ultrasonografide hiperekojen bağırsak gibi anormal bulgular gösterebilir. Mekonyum peritoniti, bağırsak dilatasyonu veya safra kesesinin yokluğu gibi bulgular KF lehinedir. Bu bulgular fetal ultrasonografide mevcutsa, ebeveynlere doğum öncesi KF taşıyıcı taraması önerilmektedir (Tangpricha ve ark. 2012). Amerika'da hastaların %20'sinin mekonyum ileusu, %45'inin solunum semptomları, %28'inin gelişme geriliği ile tanı aldıkları bildirilmiştir (Accurso ve ark. 2005).

KF yenidoğan döneminde; öksürük, takipne, hışıltı, bronşiolit, akciğer grafisinde havalanma fazlalığı, segmental veya lobar atelektazi, mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, intestinal atrezi, uzamış sarılık, tartı alamama, yenidoğanın hemorajik hastalığı süt çocukluğu döneminde; tekrarlayan bronşiolit, pnömoni, atelektazi, bronşektazi, bronşial obstrüksiyon/hışıltı, mekonyum ileusu, pankreatik yetmezlik, rektal prolapsus, hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz, yağlı, pis kokulu gaita, batın distansiyonu, büyüme geriliği ve tartı alamama, tekrarlayan sinüzit, nazal polipler, akut pankreatit, kolestaz, safra taşı, biliyer siroz adolosan ve erişkin dönemde ise; tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, bronşektazi, kronik sinüzit, tekrarlayan nazal polip, tekrarlayan pankreatit, distal intestinal obstrüksiyon sendromu, pankreatik yetmezlik, gecikmiş puberte, konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna ikincil azospermi ve DM kliniği ile karşımıza gelir (Chen ve ark. 2021).

Akciğerlerin üst loblarında daha belirgin olan bronşektazi KF için tipik tutulum lokasyonudur (Mastella ve ark. 2000). Bronşektazi ve havayolu obstrüksiyonu, ilerleyen dönemde ventilasyon/perfüzyon bozukluğuna yol açmaktadır, hipoksemi ve daha ileri dönemde de hiperkarbi gelişebilir. Bu süreci pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül hiperplazisi ve kor pulmonale süreci izler. Pulmoner hipertansiyon varlığı yaşam süresini olumsuz etkileyen bir durumdur (Hayes ve ark. 2014). SFT hastalığın şiddetini

değerlendirmede önemlidir. Hastaların çoğunda obstrüktif havayolu hastalığı paterni vardır (Davis 1993). Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) değerleri hastalığın prognozunu belirlemede anlamlıdır. FEV1 değerlerinin %10'dan fazla düşüşü akut alevlenme için anlamlıdır (Konstan ve ark. 2007). FEV1'in beklenen değerin %30'unun altına düşmesi ise hastalığın derecesinin ileri olduğu, nakil gereksinimi olduğu anlamını taşımaktadır (de Jong ve ark. 2006).

Ekzokrin pankreas yetmezliği, KF hastalarının yaklaşık üçte ikisinde doğumdan itibaren mevcuttur. %20-25'lik bir kesim yaşamın ilk birkaç yılında pankreas yetmezliği tanısı alır (Bronstein ve ark. 1992). Şiddetli ve tedavi edilmemiş pankreas yetmezliği olan bebekler, makro ve mikro besinlerin malabsorbsiyonuna bağlı olarak bazen hipoproteinemi, elektrolit kaybı ve anemi ile birlikte bir ödem ile başvurabilirler. Bu hastalar ayrıca yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin eksikliklerinden kaynaklanan semptomlarla da başvurabilirler. K vitamini eksikliği, koagülopati ile ve D vitamini eksikliği raşitizm ile ortaya çıkabilir (O'Sullivan ve ark. 2013). Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda sıklıkla glukoz intoleransına ve KF ilişkili diyabete (KFİD) rastlanır. Hastaların yaklaşık %25'i 20 yaşına kadar KFİD geliştirir ve KF'li yetişkinlerin %50 kadarında KFİD bulunmaktadır (Kelly ve Moran 2013).

Mekonyum ileusu, KF'li yenidoğanların %10-20'sinde ortaya çıkan bir problemdir (Fakhoury ve ark. 1992). Çocuklarda ve yetişkinlerde ince bağırsak tıkanıklığı ataklarında görülebilir. Bunlar distal intestinal obstrüksiyon sendromu olarak bilinir ve karın ağrısı ile başvuran herhangi bir KF hastasında düşünülmelidir (Colombo ve ark. 2011). Koyulaşmış safranın neden olduğu fokal biliyer siroz birçok hastada mevcuttur ve serum alkalemi fosfataz yükselmelerine ve lobüler hepatomegaliye neden olabilir. Asemptomatik karaciğer hastalığı otopside sık görülen bir bulgudur. Hastaların az bir kısmında karaciğer hastalığı, periportal fibrozis, siroz, semptomatik portal hipertansiyon ve varis kanaması ile ilerleyicidir. KF, geç çocukluk döneminde karaciğer transplantasyonunun üçüncü önde gelen nedenidir (Debray ve ark. 2011). KF hastalarında erkeklerin %95'inden fazlası, spermatogenez etkilenmesi de sperm hareketi ve iletilmesinde kusurlar nedeniyle infertildir (Dodge 1995). KF olan kız hastalarında normal sağlıklı kızlardan daha az doğurgan olduğu da bilinmektedir (Gilljam ve ark. 2000). Anemi, KF'li çocuk hastaların yaklaşık %10'unda bulunmaktadır. Aneminin ilerleyen yaş ve azalan pulmoner fonksiyonla sıklığının arttığı rapor edilmiştir (Sismanlar ve ark. 2016). KF'li bireylerde hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi ve metabolik alkaloz

(psödo-Bartter sendromu) ile birlikte subakut veya kronik hipovolemi gelişebilmektedir (Shen ve ark. 2020). Nefrolitiazis ve nefrokalsinoz, KF'li hastalarda sık görülmektedir. Mikroskopik nefrokalsinozun rapor edilen prevalansı %27-92 arasında değişmektedir (Ozçelik ve ark. 2004).

2.1.8 Kistik fibrozis hastalığında tedavi

KF hastalığında tedaviler başlıca; inhaler, mukolitik, antiinflamatuvar, solunum fizyoterapisi, pankreatik enzim yerine koyma tedavileri iken, hastalık seyrinde gelişen enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonlara yönelik ek tedaviler de uygulanmaktadır. KFTR gen mutasyonunun yapı ve fonksiyonunun daha iyi anlaşılmasıyla birlikte son dönemde, gen tedavisi, alternatif klor kanalları aktivasyonu, protein onarım tedavisi gibi yeni tedavi protokolleri de araştırma aşamasındadır. KF'nin çoklu organ tutulumu yapan bir hastalık olması nedeni ile hastaların izlem ve tedavileri göğüs hastalıkları uzmanı, gastroenterolog, enfeksiyon uzmanı, metabolizma ve beslenme uzmanı, diyetisyen, fizyoterapi uzmanı, psikolog ve mikrobiyoloji uzmanı birlikteliğinde KF merkezlerinde yapılmalıdır (Farrell ve ark. 2001).

2.1.8.1 Antibiyotik tedavisi

Antibiyotikler ile havayollarını enfeksiyondan korumak, akut alevlenmeyi tedavi etmek, ve kronik enfeksiyon oluşumunun önlenmesi amaçlanır. KF hastalığında kronik enfeksiyon ve akut alevlenmede seçilecek antibiyotik, genellikle balgam kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın antibiyogram duyarlılığına göre seçilir (Ferkol ve ark. 2006). Eğer *P. aeruginosa* üremesi varsa, bakteriyi öldürmekte sinerjistik etki oluşturmak ve direnç gelişimini önlemek amacıyla ikili anti- *pseudomonas* antibiyotik seçilir (Gibson ve ark. 2003). Tüm antibiyotiklere dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyon kaynaklı akciğer alevlenmelerinde dahi antibiyotik kullanımı sonrası klinikte iyileşme görülmüştür. Bu da bize antibiyotiklerin başka türlü faydaları olduğunu da düşündürmektedir (Blumer ve ark. 2005).

Alevlenmeleri olan çoğu hastanın hava yollarında *P. aeruginosa* olacağından bir beta-laktam ile aminoglikozidin kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir; ancak *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* veya metisilin dirençli *S. aureus* için spesifik diğer antibiyotiklerin eklenmesi gerekli olabilir (Doring ve ark. 2000). Bakteriyel

kolonizasyonu değerlendirilmesi ve *P. aeruginosa* enfeksiyonunun erken tanınmasını sağlamak için düzenli mikrobiyolojik testler yapılmalıdır. Böylelikle *P. aeruginosa* için eradikasyon tedavisi mümkün hale gelir. Enfeksiyon yükünü azaltmak ve hastanın klinik durumunu stabilize etmek amacıyla kronik endobronşiyal enfeksiyon için baskılama tedavisi de mevcuttur. *P. aeruginosa* enfeksiyonunu baskılamaya yönelik inhalasyon tedavisi için onaylanmış ajanlar tobramisın, kolistin, aztreonam ve levofloksasindir. Azitromisin ile uzun süreli oral antienflamatuar tedavinin etkili olduğu da gösterilmiştir (Saiman ve ark. 2003). KF hastalarının yaklaşık %70'inde *Aspergillus fumigatus* üretilmektedir (Hiller 1990). *A. fumigatus* ve diğer türleri proksimal bronşları tıkanması, proksimal bronşektazi ve lobar atelektazi ile karakterize APBA tablosunu oluşturmaktadırlar (Brueton ve ark. 1980). APBA tanısı alan hastaların sistemik steroide yanıtı iyi olmaktadır (Hiller 1990).

2.1.8.2 Mukolitik tedavi

KF akciğer hastalığında temel sorun, yoğun ve yapışkan sekresyonların havayolundan temizlenememesidir. Bu nedenle mukolitik etki amaçlı çeşitli osmotik tedaviler kullanılmaktadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, mukolitik tedavinin enfeksiyöz alevlenmeleri azalttığı ve FEV1 değerini arttırdığı kanıtlanmıştır (Nevitt ve ark. 2020). Rekombinant insan deoksiribonükleaz (Dornaz alfa); solunum yollarındaki inflamasyon sebebiyle parçalanmış nütrofillerden salınan denatüre DNA'ların uzun zincirlerini parçalar ve sekresyonun viskozitesini azaltır. Yapılan çalışmalarda akciğer alevlenme riskini ve intravenöz antibiyotik gereksinimini azalttığı, erken dönemlerde kullanılmaya başlandığında solunum fonksiyonlarında bozulmayı yavaşlattığı gösterilmiştir (Hershey ve ark. 2011). Hipertonik salin; havayollarına su çekerek etki etmektedir. Perisilyer katmanın rehidratasyonu, mukosilier klirensin artmasına neden olur. (Elkins ve ark. 2006).

2.1.8.3 Gastrointestinal sistem tutulumu tedavileri

KF' de ekzokrin pankreas yetmezliği tedavisinin temeli pankreas enzim replasman tedavisi (PERT)'dir. Enzim replasmanı amacıyla kullanılan preparatlar lipaz, proteaz ve amilaz içerirler. PERT, pankreas yetmezliği olan çoğu hastada fekal yağ emilimini belirgin derecede iyileştirir. PERT' nin ciddi pankreas yetmezliği olan pediatrik ve yetişkin hastalarda fekal yağ atılımını azalttığı ve yağ absorpsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Stern ve ark. 2000). KF karaciğer hastalığı düşünülen hastalarda kullanılabilen ursodeoksikolik

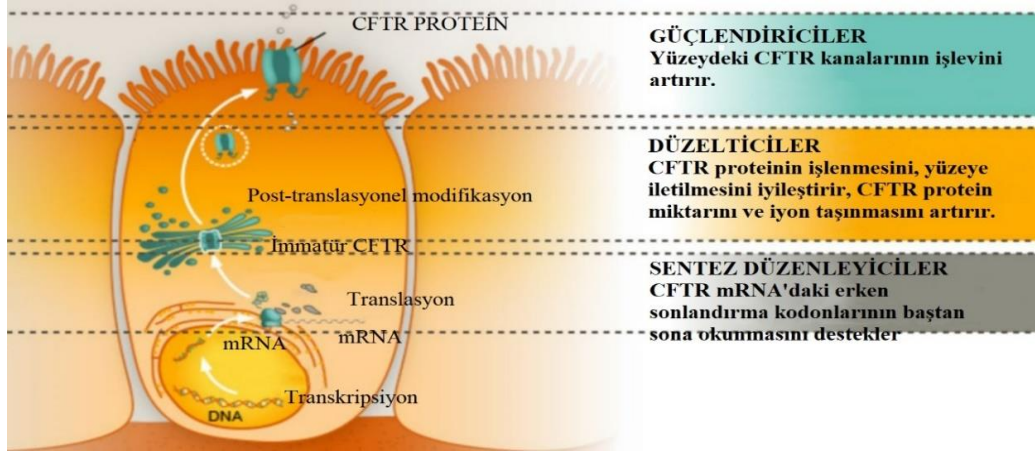
asit toksik olmayan bir safra asididir, sitotoksik safra asitlerinin yerini alarak kolestatik karaciğer hastalığında karaciğer hasarını azalttığı düşünülmektedir. Doğrudan sitoprotektif ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir ve ayrıca bikarbonat sekresyonunu artırabilir (Poupon 2012).

2.1.8.4 Beslenme

Beslenme yönetimi, KF'li hastalarda büyüme ve sağ kalım üzerinde dramatik bir etkiye sahiptir. Boylarına göre düşük kilolu hastalarda pulmoner fonksiyonlar ve sağkalım belirgin şekilde daha kötüdür. Bu nedenle, besin takviyeleri ile birlikte genellikle yüksek enerjili bir diyet önerilmektedir (Wood Heickman ve ark. 2020). Diyet alımı (kalori ve yağ), mikro-besin ve esansiyel yağ asidi durumu, yaşam kalitesi ve solunum bulguları da hangi takviyelerin endike olduğunun belirlenmesinde dikkate alınır. Uygun beslenme tedavisi ile, KF'li hastalar daha iyi pulmoner fonksiyona ve sağkalıma sahip olabilmektedir (Stallings ve ark. 2008). KF tanılı hastalar deri yoluyla aşırı tuz kaybı riski altındadır. Hiponatremik dehidratasyon bu hastalarda zayıf kilo alımına katkıda bulunabilir. Bu hastalarda tuz takviyesi önemlidir (Sullivan ve Mascarenhas 2017).

2.1.8.5 Mutasyon spesifik tedaviler

Mutasyona spesifik tedaviler güncel olarak günümüzde kullanılan ve KF için yüz güldürücü sonuçları olan tedavilerdir. Bu tedaviler ile hastaların ter testinde ölçülen klor seviyesinde düşme, SFT değerlerinde, Vücut kitle indeksinde (VKİ) iyileşme, pulmoner alevlenme ve hastane yatış sıklığında azalma görülmüştür. En yaygın mutasyon örneği olan F508del'in sebep olduğu katlanma kusuru, mutant proteinin endoplazmik retikulumdaki kontrol mekanizmaları tarafından tanınmasına ve endoplazmik retikulumdan ayrılmadan önce parçalanmasına sebep olur. Katlanma kusuru olsa da hücre zarına ilerleyebilen mutant protein işlevini kısmen koruyabilir. Mutasyon spesifik tedaviler mutant proteinin işlevini korumayı ya da arttırmayı hedeflerler (De Boeck 2020). Hatalı proteinin endoplazmik retikulumdan hücre zarına olan lokalizasyonunu düzelten ajanlar “düzelticiler” olarak adlandırılırken; doğru şekilde hücre zarında bulunan KFTR'nin işlevini artıran ilaçlar “güçlendiriciler” olarak adlandırılır (De Boeck 2020). Bir güçlendirici olan Ivacaftor, KFTR'yi iyileştirir gözenekten daha fazla iyonun akması için kanal açılmasını sağlar. Düzeltici olan tezacaftor ve lumacaftor, KFTR protein katlanmasını iyileştirir ve hücrede daha olgun KFTR proteinin oluşmasına aracılık eder. Bunlar şekil 2.4 de gösterilmiştir.



Şekil 2.4 Kistik fibrozis transmembran regülatur protein modülatörü ilaçların etki mekanizması (De Boeck 2020)

Ivacaftor; güçlendirici olarak bilinen bir KFTR modülatörüdür, hücre yüzeyindeki kusurlu proteine bağlanır ve klorür kanalını açık tutar ve böylece klorür hücre yüzeyindeki sıvı ve elektrolit miktarını düzenleyebilir. Randomize kontrollü çalışmalarda, sınıf III mutasyonu olan KF hastalarında ivacaftor; akciğeri önemli ölçüde iyileştirmiştir, FEV1 de ortalama %10 artış, tartı alımı ve hastalarda yaşam kalitesinin artması sağlanmıştır. Hastalarda daha az pulmoner alevlenmeler görülmüş ve iyileşme hızlı bir şekilde başlamıştır (De Boeck ve ark. 2014).

Lumacaftor/Ivacaftor kombinasyonunda ise; lumacaftor, düzeltici olarak bilinen bir modülatördür. F508del-KFTR proteininin doğru şekli oluşturmasına, hücre yüzeyine ulaşmasına ve orada daha uzun süre kalmasına yardımcı olur. Ancak lumacaftor ile, KFTR proteininin yalnızca üçte biri hücre yüzeyine ulaşabilir. Ivacaftor gibi bir güçlendirici ile kombinasyon halinde kullanılarak KFTR proteini üzerindeki klorür kanalının açık tutulması ve semptomların azaltılması hedeflanmıştır. En yaygın KF mutasyonu olan F508del mutasyonunun iki kopyasına sahip iki yaş ve üstü kişiler için uygundur.

Tezacaftor/Ivacaftor kombinasyonunda; bir başka düzeltici olan Tezacaftor, lumacaftor ile benzer şekilde etki eder. KFTR proteininin doğru şekli oluşturmasına, hücre yüzeyine ulaşmasına ve orada daha uzun süre kalmasına yardımcı olur. Tezacaftor/ivacaftor kombinasyonunun lumacaftor/ivacaftor'dan daha az yan etkiye (göğüs sıkışması gibi) ve daha az ilaç etkileşimine sahip olduğunun gösterilmiştir.

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor; en yeni KFTR modülatörüdür. Yeni nesil düzeltici elexacaftor'u, tezacaftor/ivacaftor ile birleştirir. Lumacaftor ve tezacaftor gibi, elexacaftor da F508del- KFTR proteininin doğru şekli oluşturmaya yardımcı olur, böylece hücre yüzeyine ulaşabilir. Elexacaftor, F508del- KFTR proteininin oluşumundaki ek kusurları da düzeltebildiğinden, KFTR proteininin daha iyi performans göstermesine yardımcı olur (De Boeck 2020) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5 Avrupa ilaç ajansı tarafından onaylanan kistik fibrozis transmembran regülatuar protein modülatör ilaçları (De Boeck 2020).

Kistik fibrozis transmembran regülatuar protein modülatörü tedaviler	Kullanım yaşı alt sınırı
Kalydeco (Ivacaftor)	
• SINIF III mutasyonlar: G551D, G1244E, G1349E, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R	12 ay
• R117H	18 ay
Orkambi (lumacaftor+Ivacaftor)	
• F508 delesyon homozigot	2 yaş
Symkevi, symdeco (Tezacaftor+Ivacaftor)	
• F508 delesyon homozigot	12 yaş
• F508 delesyon heterozigot ve aşağıdaki mutasyonlardan en az biri: P67LR117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A>G, 5945L, 5977F, R1070W, D152H, 2789+5G>A, 3272 26A>G, OR 3849+10kb C>T	12 yaş

Avrupa ilaç ajansı tarafından onaylanan KFTR modülatör ilaçlar ile kullanıldığı yaş ve mutasyonlar tablo 2.5 de gösterilmiştir.

2.1.8.6 Endokrinolojik sistem tutulumu tedavileri

Pankreas tutulumuna bağlı olarak endokrin fonksiyonlarda bozulma ve bunun sonucunda da diyabetes mellitus görülebilmektedir. KFİD prevalansı yaş ile artmaktadır (Moran ve ark. 2009). Bozulmuş glukoz toleransından diyabete kadar değişkenlik gösteren klinik spektrumun tedavisinde diyet ve insülin tedavileri önerilmektedir (Stallings ve ark. 2008). Azalmış kemik dansitesi, artmış fraktür ve kifozla karakterize kemik hastalıkları KF'li hastalarda yaygındır. Bu sorunun önemli sebepleri arasında kalsiyum, magnezyum ve

yağda çözünür vitaminlerin (özellikle vitamin D) malabsorbsiyonudur. Sorunu erken fark ederek zamanında yeterli medikal ve nütrisyonel destek verilmesi önemlidir (Borowitz ve ark. 2002).

2.2 Bağırsak Geçirgenliği ve Sıkı Bağlantı Elemanları

2.2.1 Bağırsak Bariyerinin Yapısı

Bağırsaklar insan vücudunda luminal alanı en geniş organı olup bağırsak mukozası dış çevre ile en büyük etkileşim alanlarından biridir. Bağırsak mukozası, nütrisyonel elementlerin sindirimi, emilimi, sıvı homeostazisinin sağlanması gibi görevlerinin yanı sıra bağırsak lümenindeki mikroorganizmalar, toksinler ve antijenler için bariyer fonksiyonu da görmektedir. Bağırsaklar bu bariyer fonksiyonunu, kendine özgü fiziksel, biyokimyasal ve immünolojik özellikleriyle devam ettirmektedir. Fiziksel bariyerde en üst yüzeyde bağırsakta lümeneye bakan mukoz tabaka yer alır. Mukoz tabakanın oluşumunda müsin adı verilen protein molekül rol oynar. Müsin bazı yararlı mikroorganizmalarca sentezlenir ve bu mikroorganizmaların bağırsakta kolonizasyonunu da sağlar. Böylece bağırsağın mikrobiyal tabakasına katkı sağlar (Vancamelbeke ve Vermeire 2017). Mukoz tabakanın altında enterositlerin oluşturduğu epitel membran bulunur. Epitel bağırsak membranı, besin ve antijenlerin bulunduğu bağırsak lümeni ile lamina propria arasında bariyer görevi görür (Choi ve ark. 2017).

Bağırsak bariyerinin kesintisiz bütünlüğünü sağlayan en önemli yapılar lateral iki enterosit arasında yer alan hücrelerarası protein iskeletleridir. Bu iskeletler yapısal proteinlerin oluşturduğu intersellüler bağlantı yerleridir ve üç ana bağlantı türü vardır. Bunlar; tight junctions (TJ), tutucu bağlantılar ve desmozomlardır (Groschwitz ve Hogan 2009). Tutucu bağlantılar, desmozomlarla beraber aktin ve miyozinle de ilişkili olarak sıkı adezyon bağları oluşturur. TJ'ler ise okludin, klaudin, zonulin proteinlerinden oluşan daha kompleks bir protein iskeletidir. Özellikle makromoleküllerin parasellüler geçişinden sorumlu olduğu için self-olmayan antijenlere karşı, tolerans ve immun cevap arasındaki dengeyi sağlamaktadır. TJ'ler hem lümendeki ekzojen faktörlere hem de vücuttaki endojen faktörlere duyarlı dinamik bir yapıdır (Steed ve ark. 2010).

Epitel membranın altında ise lamina propria olarak adlandırılan intestinal bağ dokusu bulunur. Lamina propriada bağırsak ilişkili lenf düğümleri, dentrik hücreler, makrofajlar, T

hücreler, B hücreler, plazma hücreleri ve sekretuar IgA gibi bağırsağın savunma sistemi ve sinir hücreleri bulunur, bunlar başlıca immünolojik bariyeri oluşturur (Muniz ve ark. 2012). Biyokimyasal bariyerde ise α - ve β -defensinler, C-tipi lektin, katelisin, lizozim, intestinal alkalin fosfataz gibi antimikrobiyal peptitler ve safra asitleri mevcuttur (Dupont ve ark. 2014).

2.2.2 Geçirgen Bağırsağı Göstermede Kullanılan Yöntemler

Bağırsak bariyerindeki geçirgenlik artışı; enterosit hasarına bağlı, TJ proteini kaybına ya da fonksiyonel bozulmalarına bağlı olabilmektedir. Şuçlanan mekanizmalardan biri zonulin ekspresyonuna bağlı parasellüler geçirgenliğin artmasıdır. Yapılan çalışmalarda çölyak hastalığı ve tip 1 DM gibi hastalıklar gelişmeden önce bağırsak geçirgenliğinin arttığı görülmüştür. Bu durum zonulin ekspresyonundaki artışa bağlanmıştır. Zonulin seviyesi ELISA yöntemiyle serumda ya da feçeste ölçülebilmektedir (Fasano 2012). Claudin-3 ise enterositler arasındaki bağlantıyı sağlayan TJ proteinlerinden biridir (Turksen ve Troy 2004). Plazma seviyesinin artması TJ kaybına bağlı bağırsak geçirgenliği artışının bir göstergesidir (Thuijls ve ark. 2010). Yapılan araştırmada, hemorajik şok modeli oluşturdukları ve aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı olan ratlarla yaptıkları iki ayrı çalışmada sağlıklı kontrollere göre, kolon epitelini incelendiğinde claudin-3 kaybı immünohistolojik olarak gösterilirken, idrarda bakılan claudin-3 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Tespit edilen intestinal claudin-3 kaybı ve idrarda artışının, claudin-3'ün epitelde kan dolaşımına geçişini takiben idrar ile atılmasına bağlı olduğu belirtilmiş ve kan ve idrarda saptanan sıkı bağlantı protein yüksekliğinin hastalıkların erken tanı ve takibinde non invaziv bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği önerilmiştir (Thuijls ve ark. 2009; Thuijls ve ark. 2010).

Bağırsak bariyer geçirgenliği fonksiyonel değerlendirilmesi için oligosakkarit, monosakkarit ve diğer makromolekül problemleri kullanılabilir (Bjarnason ve ark. 1995). Diğer makromoleküller problemler, farklı boyutlarda polietilen glikol ve kromla işaretlenmiş etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) gibi radyoaktif işaretli makromoleküllerdir. İdrarda polietilen glikol ve kromla işaretlenmiş EDTA bulunması; bağırsaktan emilmesi beklenmeyen büyük moleküllerin, bağırsak geçirgenliği artışına bağlı idrarda tespit edilir hale geldiklerini göstermektedir. Normalde plazmada saptamayı beklemediğimiz bakteriyel endotoksinlere karşı gelişmiş antikörlerin, lipopolisakkaritlerin yada D-laktat gibi bakteriyel

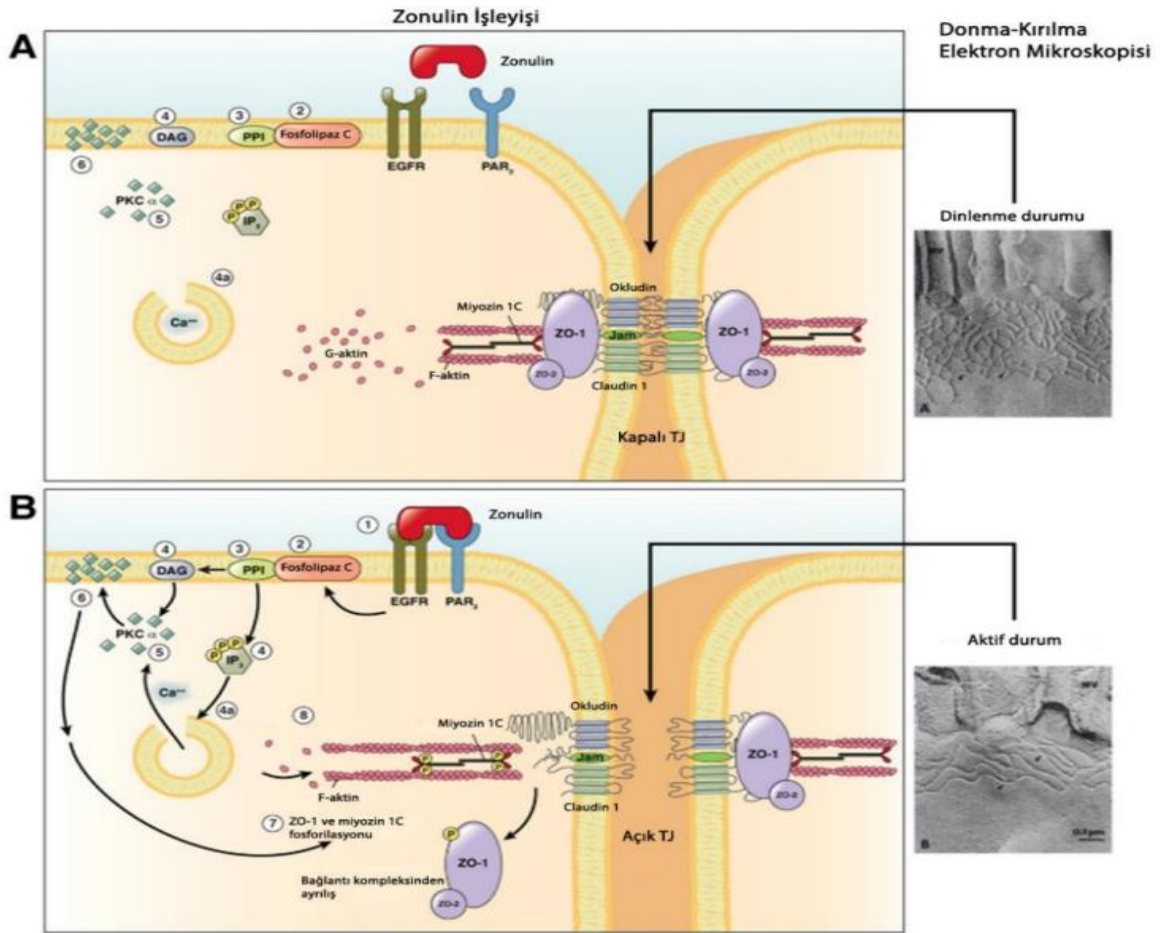
fermantasyon ürünlerinin plazmada tespiti de bağırsak geçirgenliğindeki artışı gösteren belirteçlerdendir (Grootjans ve ark. 2010).

2.2.3 Zonulin

TJ, adherent junctionlar ve desmosomlar epitel hücrelerini birbirine bağlayan üç ana komplekstir. En apikaldeki TJ, hücreler arası boşluğu kapatır ve bağırsak epitel bariyerinin parasellüler permeabilitesini, yani iki epitel hücresi arasındaki moleküllerin ve/veya partiküllerin geçişini düzenlemektedir. Adherent junctionlar ve desmosomlar ise epitel hücrelerini birbirine bağlayarak bağırsak bariyerine mekanik kuvvet kazandırır (Camilleri ve ark. 2012).

Zonulin, hücreler arası TJ'lerin fizyolojik modülatörü olup bağırsak geçirgenliğini geri dönüşümlü olarak düzenleyen, epitelyumda epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve proteazla aktive edilen reseptöre bağlanır (Fasano 2012). Zonulin, intestinal epitelde, fetal ve erişkin beyin dokusunda ve kalp dokularında eksprese edilir (Wang ve ark. 2000).

Zonulin, haptoglobulin (HP) öncüsü olan pre-HP2 olduğu anlaşılmıştır. Zonulin olarak tanımlanan Pre-HP2'nin ise ex vivo çalışmalarda jejunum ve ileumda permeabiliteyi artırdığı gösterilmiştir (Tripathi ve ark. 2009). Zonulinin bağ doku iskeletinin tekrar düzenlenmesini ve sıkı bağlantıların bütünlüğünü bozarak geçirgenliği arttırdığı gösterilmiştir (Groschwitz ve Hogan 2009). Zonulin aynı zamanda ince bağırsakta mikroorganizma kolonizasyonunu engeller. Doğal bağışıklığa olan bu etkisi ile savunma mekanizmasında da rol alır (El Asmar ve ark. 2002).



Şekil 2.5 Zonulinin etki mekanizması (Fasano 2012).

Zonulin, jejunum ve distal ileum epitel yüzeyindeki epidermal büyüme faktör reseptörlerine bağlanarak hücre içinde protein kinaz C (PKC)'yi active eder. PKC ise hedef proteinleri fosforile eder ve aktin liflerini birbirine bağlayarak sıkı bileşkelerin fonksiyonu üzerine etkili olur. Zonulinin reseptörlere bağlanması ile hücre içerisinde bir dizi olay kaskatı aktiflenir. Zonula occludens-1 proteininin (ZO-1) yer değiştirmesi ile de hücrelerin arası hızlı ve reversible olarak açılır (Fasano 2012). Zonulin molekülünün TJ'ler üzerindeki etki mekanizması şekil 2.5'da şematize edilmiştir (Fasano 2012).

(A) Dinlenme fazı: dinlenme fazında TJ proteinleri homofilik ve heterofilik protein protein etkileşimleriyle kapalı konumda tutulur.

(B) Zonulin yolağı aktivasyonu: zonulin, PAR₂ aracılığıyla EGFR transaktive eder. EGFR fosfolipaz C 'yi aktifleştirir. Fosfolipaz C fosfatidilinositolü (PPI) hidrolize ederek inositol 1,4,5-trifosfat (IP-3) ve diaçilgliserolü (DAG) serbest bırakır. PKC α daha sonra

doğrudan (DAG vasıtasıyla) veya hücre içi Ca²⁺'nin (IP-3 yoluyla) salınmasıyla aktive edilir. Membranla ilişkili aktive PKC α , ZO-1 ve miyozin 1C'yi de içeren hedef proteinlerin fosforilasyonunu sağlar, F-aktin çözünür G-aktin polimerize olur. TJ protein fosforilasyonu ve aktin polimerleşmesi aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesine ve daha sonra proteinlerin (ZO-1 dahil) birleşim kompleksinde yer değiştirmesine neden olur. Sonuç olarak, elektron mikroskopi fotoğrafında da görüldüğü gibi TJ gevşer. Zonulin sinyali bittikten sonra, TJ sabit durumunu sürdürür.

Enteroksinler, *Escherichia coli* ve *Salmonella Typhi* dahil olmak üzere birçok enterik patojen bağırsakta zonulin salınımına neden olmaktadır (El Asmar ve ark. 2002).

BioBreeding Diabetes Prone fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise ince bağırsak geçirgenlik artışını takiben en az 1 ay içerisinde tip 1 DM geliştiği gösterilmiştir (Meddings ve ark. 1999). Bağırsak geçirgenliği artışını takiben histolojik olarak pankreas adacık hücre hasarı görülmüştür. Aynı fare türleriyle yapılan benzer bir çalışmada, tip 1 DM gelişmeden önceki evrede intraluminal zonulin sekresyonunda artış olduğu ve ilerleyen günlerde farelerin diyabet geliştirdikleri gözlenmiş, diyabet geliştirmeye dirençli BioBreeding Diabetes Resistance farelerin ise intraluminal zonulin seviyelerinde artış görülmemiştir (Watts ve ark. 2005).

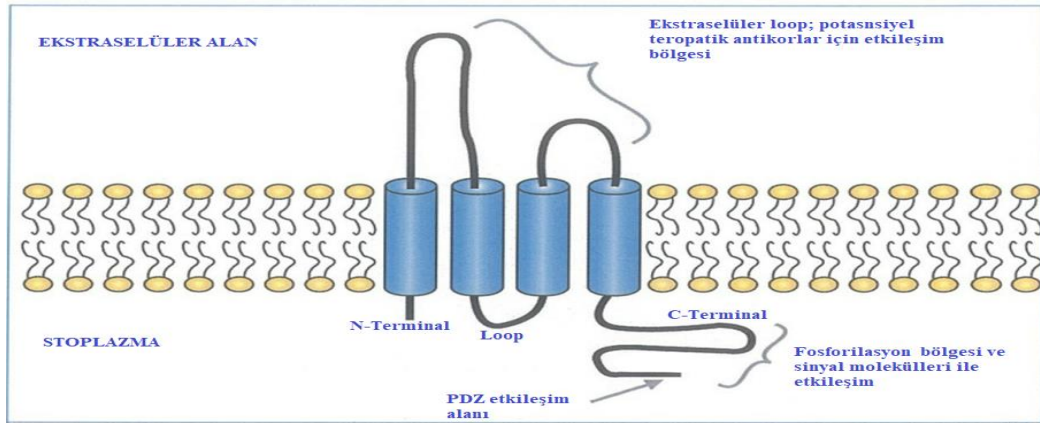
Zonulin artmış bağırsak geçirgenliği için bir biyobelirteç görevi görmektedir. Kanseri, otoimmün hastalıklar ve bazı SSS hastalıkları ile de ilişkisinin olduğu gösterilmiştir ve obezite, insülin direnci, DM tip 1-2, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve şizofrenide serum zonulin seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur (Kılıç ve ark., 2020). İnflamatuar bağırsak hastalıkları, multiple skleroz, obezite, polikistik over sendromu, astım, akut akciğer hastalığı, insan immünyetmezlik virusu, nekrotizan enterokolit, sistemik lupus eritematosus, septisemi gibi hastalıklarda da zonulin seviyelerinde artış gösterilmiş ve bu hastalıkların gelişiminde de bağırsak geçirgenliğindeki artışın etkili olabileceği üzerinde durulmuştur (Abdelhamid ve Luo 2018).

2.2.4 Claudinler

Claudinler, GİS'in çeşitli epitel kısımlarında farklı ekspresyonlar gösteren transmembran proteinleridir. Claudin ekspresyonunu düzenleyen sinyal molekülleri Tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ve Transforming growth faktör - beta'dır (Kim ve ark. 2019).

Claudinlerin sitoplazmik amino ve karboksi uçları vardır (Hou ve ark. 2006). Claudin proteinlerinin belirli üyeleri işlevsel olarak moleküllerin bariyer veya hücreler arası taşınmasında görev alırlar. Örneğin, claudin-3 epitel bariyerini düzenlerken, claudin-2 katyonların ve anyonların taşınmasına seçici olarak katılır. Ekspresyonları diğer TJ proteinlerinden farklı olarak doku ve hücre tipine göre çeşitlilik gösterir (Acharya ve ark. 2004). Claudin-11 beyinde myelin kılıfta mevcutken claudin-1 ve 5 kan beyin bariyerinde, claudin-1, 2 ve 11 koroid pleksus epitelinde saptanmıştır (Lamas ve ark. 2002). Gastrointestinal sistemde mide, ince barsak, kalın barsak, karaciğer ve safra kesesinde claudin-3 ekspresyonu özefagus olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark. 2019).

Claudin genlerindeki mutasyonlar hastalıklara yol açmaktadır. Örneğin; claudin-14 mutasyonu Corti organında artmış TJ permeabilitesine yol açarak kalıtsal sağırlığa neden olmaktadır. Yine claudin 16 mutasyonu magnezyum eksikliği ve çocukluk çağı hiperkalsiürisi ile birliktelik göstermektedir (Chen ve ark. 2005).



Şekil 2.6 Claudinlerin yapısı (Veneziano ve ark. 2019)

Claudin ailesinin 27 üyesi, barsak dokusu da dahil olmak üzere birçok dokuda farklı şekilde eksprese edilir, organa spesifik dağılım gösterir ve değişken fonksiyonel özellikler sergiler. Claudinlerin TJ'daki birincil rolü, bireysel epitel hücreleri arasındaki küçük iyonlara karşı parasellüler seçiciliğin düzenlenmesidir. Claudinler, N-terminal ve C-terminal ucu sitoplazmada kalacak şekilde hücre membranını dört kere geçerek, hücre dışında iki spiral (loop) oluşturur. Bu iki spiral, diğer hücrenin claudin spiralleriyle güçlü bağlantılar oluşturur. Sıkı bağlantı kompleksindeki proteinlerin kesin rolleri tam olarak anlaşılmasada, claudinler arasındaki etkileşimin sıkı bağlantıları omurgasını oluşturduğu düşünülmektedir (Şekil 2.7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Örneklem Grubunun Seçilmesi

Bu çalışmada 0-18 yaş arası KF tanılı bireyler ile sağlıklı kontrollerin serum zonulin ve claudin-3 seviyeleri ölçülmek suretiyle KF tanılı hastaların bağırsak geçirgenliğinin araştırılması ve bu değerlerle hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonundan *05.04.2022 tarih ve 2022/3758 sayılı* karar ile onay alındı.

Her iki grubun ailelerinden bu çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair gönüllü bilgilendirilmiş onam formu alındı. Toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarıldı ve hastalara ait bilgiler taahhüt edildiği gibi çalışmanın amacına uygun kullanıldı.

Etik kurul onayının alınmasının ardından çalışma tek merkezde Nisan 2022 ile Nisan 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmanın örneklemini Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları biriminde takipli 44 KF tanılı hasta ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Polikliniğine rutin kontrol amaçlı başvuran 54 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır. Çocuklar çalışmaya dahil edilmeden önce çocuklar ve veliler çalışmanın amacı, kapsamı ve uygulanacak değerlendirmeler hakkında bilgilendirilmiştir.

Çalışma randomize olmayan kontrollü bir çalışmadır ve serum zonulin, claudin-3 değerleri hem sağlıklı hem hasta çocuklarda bakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma ölçütleri;

- Çalışma grubu dahil edilme kriterleri: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniklerinde KF tanısı ile takipli çocuk hastalar
- Çalışma grubu dışlama kriterleri: KF tanısı olmayan hastalar
- Kontrol grubu dahil edilme kriterleri: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine baş ağrısı, karın ağrısı

gibi nonspesifik semptomlarla başvuran ve kronik herhangi bir rahatsızlığı olmayan, rutin kan tahlilleri yapılması planlanmış, 18 yaş altı sağlıklı çocuklar.

- Kontrol grubu dışlama kriterleri: Kronik hastalığı olan çocuklar

3.2 Serum Zonulin ve Claudin-3 Düzeyi Ölçüm Yöntemi

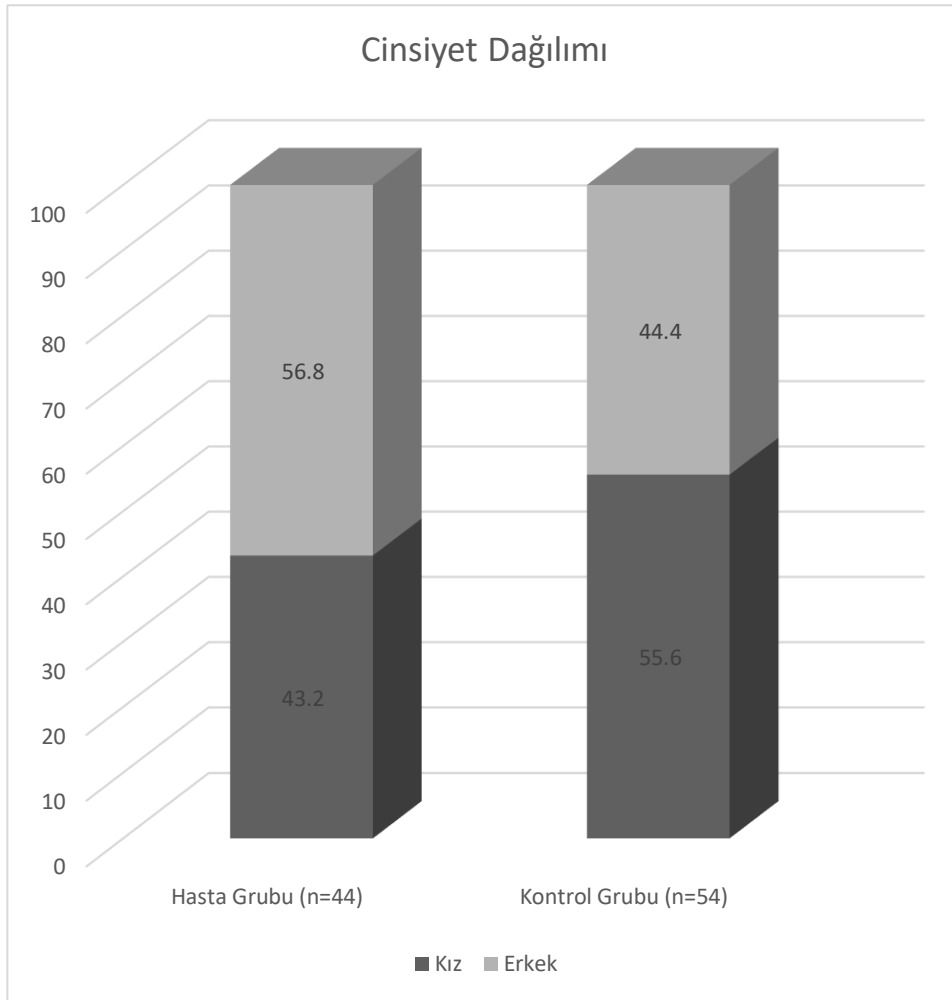
Katılımcılardan alınan beş ml venöz kan numunesi EDTA'lı tüplere alınarak analiz gününe kadar -20 C'de saklandı. Serum zonulin ve claudin-3 miktarı antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm olan ELISA yöntemiyle ölçüldü. Alınan kitin (Elabscience®) çalışma prosedürüne uyuldu.

3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Mann-Whitney *U* testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,19'un altında ilişki yok, 0,20-0,39 arası düşük, 0,40-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90'ın üstü çok yüksek ilişki olarak kabul edildi. Pozitif işaretli korelasyon katsayıları değişkenlerin birlikte artıp azaldığına, negatif işaretli korelasyon katsayıları ise değişkenlerden biri artarken diğersinin azaldığına veya tam tersine işaret etmektedir. Serum zonulin ve serum claudin-3 seviyelerinin hastalığı öngörmedeki tanısal karar verdirici özellikleri işlem karakteristiği analizi olarak bilinen Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya %44,9'u (n=44) KF hastası, %55,1'i (n=54) kontrol olmak üzere toplam 98 çocuk dâhil edildi. Çalışma grubunun %43,2'si (n=19) kız, %56,8'i (n=25) erkekti. Kontrol grubunun ise %55,6'sı (n=30) kız, %44,4'ü (n=24) erkekti (Şekil 4.1). Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı benzer tespit edildi ($p=0,223$). Çalışmaya dâhil edilen 44 KF hastasının yaş ortancası 108,5 ay (67,2-179,0), kontrol grubundaki 54 hastanın yaş ortancası 92,5 ay (56,7-139,7) olarak tespit edildi. KF hastalarının ve kontrol grubundaki sağlıklı çocukların yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,106$). Aynı şekilde çalışma grubunun boy, vücut ağırlığı (VA), VKİ değerleri kontrol grubu ile benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.1).



Şekil 4.1 Çalışma ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Tablo 4.1 Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılması

Özellikler	Çalışma Grubu (N=44)	Kontrol Grubu (N=54)	p
	N (%)	N (%)	
Cinsiyet			
Kız	19 (43,2)	30 (55,6)	0,223*
Erkek	25 (56,8)	24 (44,4)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yaş (/ay)	108,5 (67,2-179,0)	92,5 (56,7-139,7)	0,106**
Boy (/cm)	131,0 (106,2-152,2)	119,0 (105,0-144,7)	0,432**
Boy SDS	-0,1 (-1,2-0,5)	-0,2 (-1,1-0,7)	0,424**
Vücut ağırlığı (/kg)	26,0 (16,2-42,2)	23,2 (16,0-38,7)	0,745**
Vücut ağırlığı (SDS)	-0,4 (-1,8-0,4)	-0,2 (-0,8-0,4)	0,348**
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	16,8 (14,1-18,4)	16,7 (14,3-18,2)	0,697**
Vücut kitle indeksi (SDS)	-0,3 (-1,7-0,7)	-0,1 (-1,5-0,8)	0,411**

*Pearson Ki-kare Testi

**Mann-Whitney U Testi

Çalışmaya dâhil edilen kişilerde ölçülen serum zonulin değeri KF hastalarında, ortanca 11,9 ng/ml, kontrol grubunda ise ortanca 16,8 ng/ml idi. (Şekil 4.2). Çalışma ile kontrol grubu arasında serum zonulin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,149). Serum claudin-3 değeri ise çalışma grubunda; ortanca 7,4 (3,4-11,8), kontrol grubunda ortanca 4,9 (3,7-6,2) ng/ml di (Şekil 4.2). Hasta grubunda claudin-3 değeri ortancası kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p=0,009) (Tablo 4.2).

Çalışmaya dâhil edilen tüm bireyler birlikte değerlendirildiğinde kızların ortanca serum zonulin değeri 18,9 ng/ml, erkeklerin ortanca serum zonulin değeri 12,0 ng/ml olarak belirlendi. Toplam hastalar arasında kızların serum zonulin ortancası erkeklere göre anlamlı yüksekti (p=0,043). Çalışma grubunda yer alan kızlarda ortanca serum zonulin değeri 15,5 ng/ml (8,8-58,4) erkeklerde ortanca serum zonulin değeri 8,99 ng/ml (4,9-12,8) olarak belirlendi. Çalışma grubunda kızların serum zonulin değerleri erkeklere göre anlamlı yüksekti (p=0,028). Kontrol grubundaki kız ve erkeklerin serum zonulin değerleri benzer

tespit edildi ($p=0,444$). Tüm bireyler birlikte değerlendirildiğinde kızların ortanca serum claudin-3 değeri 4,9 ng/ml (3,7-6,8), erkeklerin ortanca serum claudin-3 değeri 6,2 (3,8-8,4) ng/ml olarak belirlendi. Tüm katılımcılarda kız ve erkeklerin serum claudin-3 değerleri birbirine benzer tespit edildi ($p=0,197$). Hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde kız ve erkeklerin serum claudin-3 değerleri birbirine benzerdi (sırasıyla $p=0,878$, $p=0,068$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.2 Çalışma ve kontrol gruplarında serum zonulin ve claudin-3 değerlerinin karşılaştırılması

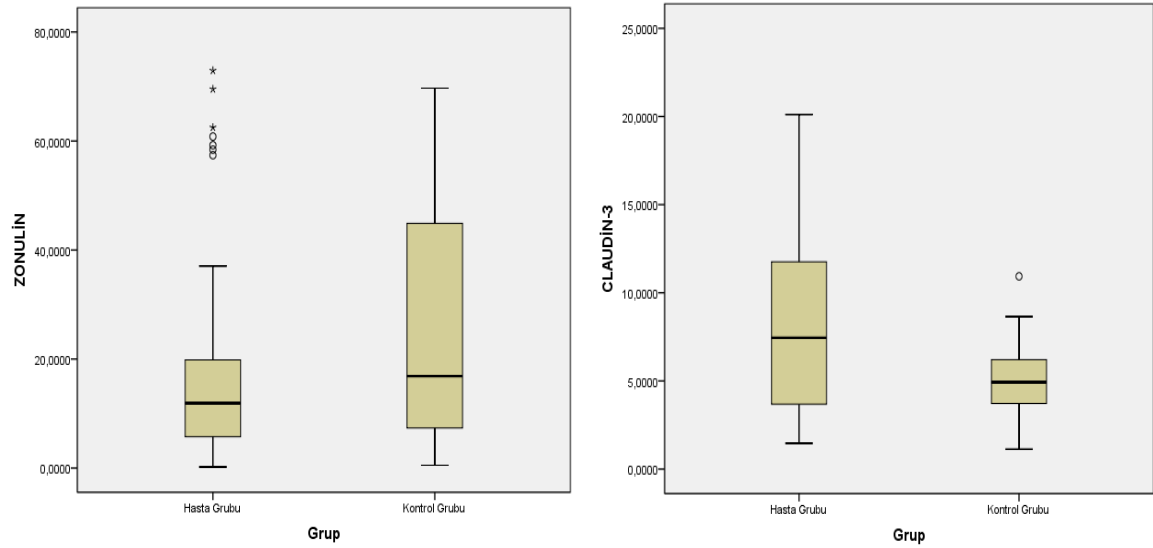
Özellikler	Çalışma grubu (N=44)		Kontrol grubu (N=54)		p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Zonulin (ng/ml)	11,9 (5,5-19,9)		16,8 (7,3-45,2)		0,149
Claudin-3 (ng/ml)	7,4 (3,4-11,8)		4,9 (3,7-6,2)		0,009

*Mann-Whitney U testi

Tablo 4.3 Serum zonulin ve claudin-3 değerlerinin cinsiyetle karşılaştırılması

Parametreler	Toplam (N=98)		Çalışma grubu (N=44)		Kontrol grubu (N=54)	
	Kız (N=49)	Erkek (N=49)	Kız (N=19)	Erkek (N=25)	Kız (N=30)	Erkek (N=24)
Zonulin (ng/ml)						
• p*	0,043		0,028		0,444	
• Ortanca (1-3.Çeyreklik)	18 (7,6-52,2)	12,0 (5,7-19,4)	15,5 (8,8-58,4)	8,9 (4,9-12,8)	23,2 (6,6-51,1)	14,9 (7,8-24,1)
Claudin-3(ng/ml)						
• p*	0,197		0,878		0,068	
• Ortanca (1-3.Çeyreklik)	4,9 (3,7-6,8)	6,2 (3,8-8,4)	6,5 (4,4-11,2)	7,8 (2,6-12,2)	4,4 (3,6-5,8)	5,5 (4,0-7,0)

*Mann-Whitney U testi



Şekil 4.2 Çalışma ve kontrol gruplarında serum zonulin ve claudin-3 düzeyi

Tablo 4.4 Çalışma grubu, kontrol grubu ve toplam hastaların yaş ve antropometrik ölçümlerinin serum zonulin düzeyi ile ilişkisi

Özellik	Serum zonulin (ng/ml)					
	Çalışma grubu (N=44)		Kontrol grubu (N=54)		Toplam (N=98)	
	r	p*	r	p*	R	p*
Yaş (/ay)	0,493	0,001	0,502	<0,001	0,456	<0,001
Boy (/cm)	0,527	<0,001	0,528	<0,001	0,520	<0,001
Boy (SDS)	0,289	0,057	0,107	0,441	0,202	0,046
Vücut ağırlığı (/kg)	0,605	<0,001	0,636	<0,001	0,609	<0,001
Vücut ağırlığı (SDS)	0,467	0,001	0,478	<0,001	0,481	<0,001
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0,542	<0,001	0,663	<0,001	0,601	<0,001
Vücut kitle indeksi (SDS)	0,374	0,012	0,478	<0,001	0,442	<0,001

*Spearman Korelasyon Testi

Çalışmada KF hastalarının, kontrol grubunda yer alan hastaların ve toplam hastaların yaş, boy, kilo ve VKİ değerlerinin serum zonulin düzeyi ile ilişkisi Tablo 4.4'de gösterildi.

Çalışma grubunda serum zonulin düzeyi ile yaş, boy, kilo, kilo SDS değeri ve VKİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu belirlendi (sırasıyla $r=0,493$, $p=0,001$; $r=0,527$, $p<0,001$; $r=0,605$, $p<0,001$; $r=0,467$, $p=0,001$; $r=0,542$, $p<0,001$). Çalışma grubunda VKİ SDS değeri ile serum zonulin düzeyi arasında anlamlı pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki saptandı ($r=0,374$, $p=0,012$). Kontrol grubunda ise yaş, boy, kilo, kilo SDS, VKİ ve VKİ SDS değerleri ile serum zonulin değeri arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=0,502$, $p<0,001$; $r=0,528$, $p<0,001$; $r=0,636$, $p<0,001$; $r=0,478$, $p<0,001$; $r=0,663$, $p<0,001$; $r=0,478$, $p<0,001$).

Tablo 4.5 Çalışma grubu, kontrol grubu ve toplam hastaların yaş ve antropometrik ölçümlerinin serum claudin-3 düzeyi ile ilişkisi

Özellik	Serum Claudin-3 (ng/ml)					
	Çalışma Grubu (N=44)		Kontrol Grubu (N=54)		Toplam (N=98)	
	r	p*	r	p*	r	p*
Yaş (/ay)	0,308	0,042	0,087	0,532	0,252	0,012
Boy (/cm)	0,243	0,112	0,110	0,427	0,216	0,033
Boy (SDS)	-0,005	0,976	-0,135	0,332	-0,063	0,540
Vücut ağırlığı (/kg)	0,178	0,246	0,185	0,182	0,179	0,078
Vücut ağırlığı (SDS)	-0,196	0,203	0,020	0,888	-0,117	0,252
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	-0,195	0,205	0,310	0,023	0,006	0,955
Vücut kitle indeksi (SDS)	-0,308	0,042	0,178	0,198	-0,091	0,373

*Spearman Korelasyon Testi

Çalışmada KF hastalarının, kontrol grubunda yer alan hastaların ve toplam hastaların yaş, boy, VA ve VKİ değerlerinin serum claudin-3 düzeyi ile ilişkisi Tablo 4.5’de gösterildi. KF hastalarında serum claudin-3 düzeyi ile yaş değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki olduğu belirlendi ($r=0,308$, $p=0,042$). Çalışma grubunda VKİ SDS değeri ile serum claudin-3 düzeyi arasında anlamlı negatif yönlü düşük düzeyde

korelasyon vardı ($r=-0,308$, $p=0,042$). Kontrol grubunda ise VKİ değeri ile serum claudin-3 değeri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki olduğu saptandı ($r=0,310$, $p<=0,006$)

Tablo 4.6 Çalışma grubunun psödomonas kolonizasyonu, psödobartter sendromu, mekonyum ileusu, rektal prolapsus, nazal polip varlığı ile serum zonulin ve claudin-3 düzeylerinin karşılaştırılması

Özellikler	Çalışma Grubu (N=44)	
	Serum zonulin Ortanca (1-3. çeyreklik)	Serum claudin-3 Ortanca (1-3. çeyreklik)
Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonu		
• Yok	11,9(6,4-25,8)	6,4 (3,4-11,4)
• Var	11,1(4,9-18,8)	8,7 (3,0-13,7)
Psödobartter sendromu		
• Yok	12,3 (7,5-27,8)	8,1 (4,9-13,1)
• Var	8,8 (4,2-15,5)	4,4 (1,8-8,4)
Mekonyum ileusu		
• Yok	11,4 (5,5-19,9)	7,4 (3,4-11,7)
• Var	13,9 (7,0-24,6)	9,0 (3,2-14,8)
Rektal prolapsus		
• Yok	11,7(5,3-19,7)	7,4 (3,1-11,5)
• Var	27,74	15,9
Nazal polip		
• Yok	10,3 (5,2-18,6)	7,6 (4,2-11,8)
• Var	26,5(13,6-56,1)	3,7 (1,7-11,0)
Alerjik bronkopulmoner aspergillus		
• Yok	11,1 (5,2-17,9)	7,4 (3,6-11,7)
• Var	37,0 (14,6)	6,4 (2,4)

*Mann-Whitney U testi

Tablo 4.7 Çalışma grubunun immunreaktif tripsinojen, fekal elastaz, genetik mutasyonu, gastrointestinal sistem hastalık öyküsünün varlığı ile serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri ile karşılaştırılması

Özellikler	Çalışma grubu (N=44)			
	Zonulin		Claudin-3	
	Ortanca (1-3. çeyreklik)	p*	Ortanca (1-3. çeyreklik)	p*
İmmunreaktif tripsinojen (mmol/l)		0,302		0,002
• Normal (n=14)	10,9 (6,8-16,5)		8,0 (5,1-12,2)	
• Yüksek (n=13)	8,9 (4,4-12,0)		3,1 (1,8-5,3)	
Fekal elastaz (µg/ml)		0,400		0,400
• Normal (>200) (n=7)	14,4 (4,1-60,8)		7,4 (4,8-14,0)	
• Anormal (<200) (n=20)	9,5 (6,5-14,8)		6,1 (4,2-9,0)	
Genetik mutasyon		0,886		0,583
• Homozigot (n=26)	12,0 (5,1-21,7)		7,8 (3,9-12,1)	
• Heterozigot (n=18)	11,5 (7,1-21,9)		6,82 (2,3-11,2)	
Delta-F508 mutasyon varlığı		0,689		0,050
• Yok (n=35)	11,1(5,3-19,9)		8,1 (4,9-11,9)	
• Var (n=99)	14,6 (5,6-21,9)		2,42 (1,8-9,7)	
Delta-F508 mutasyonu		0,999		0,667
• Homozigot (n=7)	14,6 (5,2-27,7)		2,4 (1,8-13,0)	
• Heterozigot (n=2)	11,1 (6,1)		2,1 (1,8)	
Gastrointestinal sistem hastalık öyküsü		0,847		0,709
• Yok (n=31)	12,0 (5,3-19,9)		7,4 (4,4-12,5)	
• Var (n=13)	11,7 (4,8-21,9)		6,2 (2,6-11,6)	

*Mann-Whitney U testi

Çalışma grubunda psödobarter sendromu olan ve olmayan hastalarda zonulin değerleri benzerdi (p=0,271). Psödobarter sendromu olanların serum claudin-3 düzeyi,

psödobarter sendromu olmayan hastalara göre anlamlı yüksekti ($p=0,038$). Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) olan hastaların zonulin değeri ortancası (37,0), ABPA olmayan hastaların Zonulin değeri ortancasından (11,1) anlamlı yüksekti ($p=0,041$). ABPA olan ve olmayan hastalarda serum Claudin-3 düzeyleri benzerdi ($p=0,930$). Çalışma grubunda *P. aureginosa* kolonizasyonu varlığı ile zonulin ve claudin-3 değerleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,706$; $p=0,422$). Mekonyum ileusu, rektal prolapsus, nazal polip varlığı ile ölçülen zonulin ve claudin-3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Çalışma grubunda IRT sonucunun, genetik mutasyon türünün, GİS hastalık bulgusu bulunup bulunmamasının serum zonulin ve serum claudin-3 değerleri ile karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterildi. İki IRT sonucuda normal olan hastalarda serum claudin-3 değerleri, IRT sonucu yüksek olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksekti ($p=0,002$). İki IRT sonucu normal ve yüksek olanların serum zonulin değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,302$). Fekal elastaz normal ve anormal olanlarda, genetik mutasyon sonucu homozigot ve heterozigot olanlarda serum zonulin ve serum claudin düzeyleri benzerdi. Çalışma grubunda delta-F508 mutasyonu olan ve olmayanlarda, delta-F508 mutasyon olanlarda homozigot ve heterozigot mutasyon olma durumuna göre, GİS hastalık öyküsü olmayan ve olan hastalarda da serum zonulin ve claudin düzeyleri benzer tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 4.8 Çalışma grubunun tanı yaşı, hastaneye yatış sıklığı ve ter testi değerlerinin serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri ile karşılaştırılması

Özellikler	Çalışma grubu			
	Serum zonulin (ng/ml)		Serum claudin-3 (ng/ml)	
	r	p*	r	p*
Tanı yaşı (/ay)	-0,034	0,825	-0,109	0,480
Hastaneye yatış sıklığı	0,064	0,682	0,227	0,139
Ter testi (N=38)	0,008	0,964	0,004	0,980

*Spearman Korelasyon Testi

Tablo 4.9 Çalışma grubunun solunum fonksiyon testi sonuçları ile serum conulin ve claudin-3 düzeylerinin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu				
	Zonulin (ng/ml)			Claudin-3 (ng/ml)	
	n	r	p*	r	p*
FVC** (litre)	32	0,177	0,332	0,029	0,876
FVC** Z Skoru	20	-0,045	0,850	-0,180	0,446
FEV1*** (litre)	32	0,031	0,865	0,049	0,792
FEV1*** (Z Skoru)	20	-0,206	0,383	-0,074	0,755
FEV1***/FVC** (%)	32	-0,249	0,169	-0,038	0,836
FEV1***/FVC**(Z Skoru)	20	-0,439	0,053	-0,036	0,880
FEF25-75**** (l/sn)	32	-0,072	0,697	-0,077	0,674
FEF25-75****(Z Skoru)	20	-0,305	0,191	-0,168	0,478

*Spearman korelasyon testi **FVC: Zorlu vital kapasite ***FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü ****FEF25-75: Maksimal ekspirasyon ortası akım hız

KF hastaların tanı yaşı, hastaneye yatış sıklığı ve ter testi sonuçlarının serum zonulin ve serum claudin-3 düzeyleri ile karşılaştırılması Tablo 4.8'de gösterildi. Tabloya göre tanı yaşı, hastaneye yatış sıklığı ve ter testi sonuçları ile ölçülen serum zonulin ve serum claudin-3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$). Çalışma grubunun SFT değerleri ile (FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı) serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri ile ilişkisi Tablo 4.9'de gösterildi. Bu grupta SFT sonuçları ile serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Balgam kültürü negatif olan KF hastalarının ortanca serum zonulin değeri 16,10 (6,4-60,0), pozitif olanların ise 14,6 (7,6-19,8) ng/dl idi. Bu grupta balgam kültürü pozitif ve negatif olanların serum zonulin düzeyleri arasında fark yoktu ($p=0,431$). Balgam kültürü pozitif ve negatif olanlarda serum claudin-3 düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,695$). Boğaz kültürü, burun kültürü sonuçları negatif ve pozitif gelen KF hastalarının serum zonulin ve serum claudin-3 düzeyleri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Çalışma grubunun balgam, boğaz ve burun kültürü sonuçlarının serum zonulin ve claudin-3 değerleriyle karşılaştırılması

Kültürler	Çalışma			
	Serum zonulin (ng/ml)		Serum Claudin-3 (ng/ml)	
	Ortanca (1-3)	p*	Ortanca (1-3. çeyreklik)	p*
Balgam kültürü (n=22)		0,431		0,695
• Negatif (n=13)	16,1 (6,4-60,0)		8,1 (5,0-12,5)	
• Pozitif (n=9)	14,6 (7,6-19,8)		9,1 (5,7-14,9)	
Boğaz kültürü (n=14)		0,930		0,505
• Negatif (n=41)	12,0 (5,2-23,8)		7,4 (3,6-12,2)	
• Pozitif (n=3)	9,6 (8,9)		5,7 (2,4)	
Burun kültürü (n=43)		0,762		0,211
• Negatif (n=39)	11,7 (5,3-19,9)		7,4 (4,4-12,5)	
• Pozitif (n=4)	11,7 (6,6-12,3)		3,2 (2,1-9,7)	

*Mann-Whitney *U* testi

Çalışma grubunda serum zonulin düzeyi ile beyaz lökosit, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotrasferaz (AST) ve vitamin D arasında negatif yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (sırasıyla $r=-0,357$, $p=0,017$; $r=-0,329$, $p=0,029$; $r=-0,308$, $p=0,042$; $r=-0,377$, $p=0,012$).

Çalışma grubunda hemoglobin düzeyi ile serum zonulin düzeyi arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı ilişki vardı ($r=0,424$, $p=0,004$). Çalışma grubunda bakılan diğer laboratuvar parametreleri ile serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubunda ise AST ile serum zonulin düzeyi arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki vardı ($r=-0,489$, $p<0,001$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Serum zonulin değerinin çalışma, kontrol grubu ve hastaların tamamında bakılan laboratuvar parametreleri ile ilişkisi

Laboratuvar parametreleri	Serum zonulin (ng/ml)					
	alıřma Grubu (n=44)		Kontrol Grubu (n=54)		Toplam (n=98)	
	r	p*	r	p*	r	p*
Lökosit (/mm³)	-0,357	0,017	0,043	0,759	-0,157	0,123
Nötrofil (/mm³)	-0,090	0,562	0,087	0,533	-0,006	0,953
Lenfosit (/mm³)	-0,329	0,029	0,122	0,380	-0,081	0,426
Nötrofil/lenfosit	0,027	0,861	-0,056	0,688	-0,018	0,860
Hemoglobin (g/dL)	0,424	0,004	0,139	0,318	0,227	0,025
Platelet (/mm³)	-0,245	0,109	-0,017	0,904	-0,113	0,267
Eritrosit sedimentasyon hızı (mg/h)	-0,053	0,731	-0,225	0,137	-0,152	0,154
C reaktif protein (mg/l)	0,142	0,358	-0,215	0,151	-0,061	0,571
Aspartat aminotransferaz (U//L)	-0,308	0,042	-0,489	<0,001	-0,396	<0,001
Alanin aminotransferaz (U/L)	-0,002	0,988	-0,117	0,398	-0,084	0,412
Aspartat aminotransferaz/ alanin aminotransferaz	-0,160	0,298	-0,219	0,112	-0,107	0,293
Albümin (g/l)	0,117	0,448	0,072	0,604	0,131	0,198
Vitamin D (µg/l)	-0,377	0,012	0,012	0,955	-0,290	0,017
Vitamin B12 (µg/l)	-0,267	0,110	0,158	0,406	-0,183	0,137
Vitamin A (µg/l)	-0,240	0,117				
Vitamin E (mg/l)	0,189	0,220				
Gama glutamil transferaz (U/L)	0,063	0,684				
Protrombin zamanı (sn)	-0,283	0,063				
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	-0,242	0,113				

*Spearman Korelasyon Testi

Tablo 4.12. Serum claudin-3 değerinin çalışma, kontrol grubu ve hastaların tamamında bakılan laboratuvar parametreleri ile ilişkisi

Laboratuvar parametreleri	Claudin-3 (ng/ml)					
	Çalışma Grubu (n=44)		Kontrol Grubu (n=54)		Toplam (n=98)	
	r	p*	r	p*	r	p*
Lökosit (/mm ³)	-0,187	0,224	-0,039	0,781	-0,092	0,367
Nötrofil (/mm ³)	-0,055	0,721	-0,036	0,797	-0,019	0,853
Lenfosit (/mm ³)	-0,327	0,030	-0,022	0,874	-0,158	0,119
Nötrofil/lenfosit	0,178	0,248	-0,047	0,735	0,073	0,475
Hemoglobin (g/dL)	-0,152	0,323	-0,105	0,450	-0,026	0,797
Platelet (/mm ³)	0,086	0,580	0,053	0,703	0,059	0,565
Eritrosit sedimantasyon hızı	-0,021	0,891	0,359	0,016	0,093	0,387
C reaktif protein (mg/l)	0,114	0,461	0,033	0,830	0,104	0,327
Aspartat aminotransferaz (U//L)	-0,170	0,271	-0,172	0,213	-0,135	0,184
Alanin aminotransferaz (U/L)	-0,094	0,543	-0,077	0,580	0,073	0,474
Aspartat aminotransferaz/ alanin aminotransferaz	-0,082	0,595	-0,026	0,851	-0,184	0,070
Albümin (g/dl)	0,027	0,861	-0,319	0,019	-0,196	0,053
Vitamin D (µg/l)	-0,112	0,471	-0,033	0,881	0,027	0,831
Vitamin B12 (µg/l)	-0,025	0,882	-0,172	0,365	0,046	0,709
Vitamin A (µg/l)	-0,205	0,181				
Vitamin E (mg/l)	-0,269	0,078				
Gama glutamil transferaz (u/l)	0,183	0,234				
Protrombin zamanı (sn)	0,210	0,172				
Aktive narsivel tromboplastin zamanı (sn)	0,031	0,842				

*Spearman Korelasyon Testi

Çalışma grubunda serum claudin-3 düzeyi ile lenfosit arasında negatif yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($r=-0,327$, $p=0,030$). Kontrol grubunda

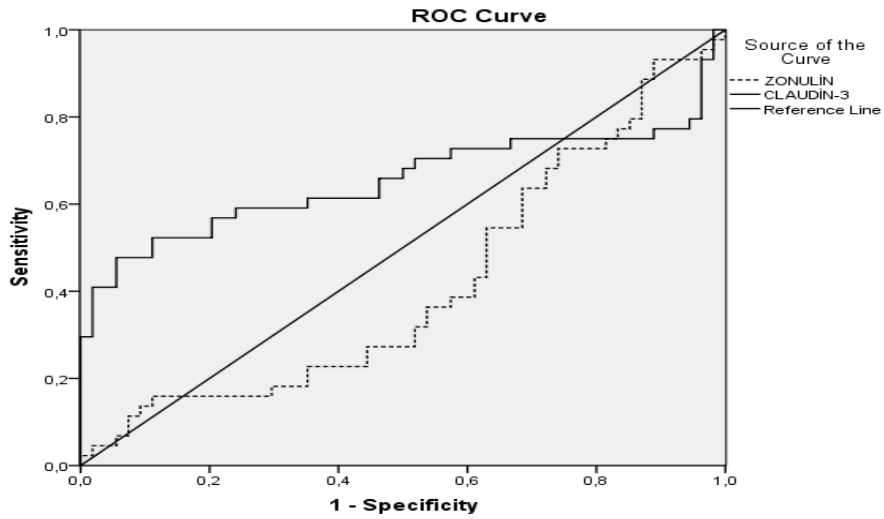
ise serum claudin-3 düzeyi ile bakılan sedimantasyon değeri arasında pozitif yönlü, albümin değeri arasında negatif yönlü düşük düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=0,359$, $p=0,016$; $r=-0,319$, $p=0,019$) (Tablo 4.12).

Çalışma ve kontrol gruplarında serum zonulin ve serum claudin-3 düzeylerinin öngörücü etkisini incelemek için yapılan ROC analizinde serum zonulin için p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,011$), eğri altında kalan alanın 0,634 olduğu saptandı. Claudin-3 için hasta ve kontrol grubunun ayırt etmede anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,474$) (Şekil 4.3) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri için yapılan ROC analiz sonuçları

Parametreler	EAA	Standart hasta	p	%95 Güven Aralığı
Serum zonulin	0,415	0,059	0,149	0,300-0,530
Serum claudin-3	0,654	0,062	0,009	0,532-0,776

EAA: Eğri Altındaki Alan



Şekil 4.3 Serum zonulin ve serum claudin-3 düzeyleri için çizilen ROC eğrisi

Serum claudin-3 değeri için çalışma ve kontrol grupları arasında yapılan ROC analizi için cut off değeri belirlendi. Serum claudin-3 için cut off değeri 5,697891 alındığında sensitivite %61,4 spesifisite %64,8, pozitif prediktif değer %58,7, negatif prediktif değer %67,3 olarak hesaplandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Serum claudin-3 için ROC analizi ile belirlenen cut off değerleri

Serum claudin-3	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
	(%)	(%)	(%)	(%)
5,697891	61,4	64,8	58,7	67,3

Çalışma grubunun SFT'lerine ait ölçülen değerler Tablo 4.15'de gösterildi. SFT yapılan 32 hastanın ortanca FVC değeri 92,0 (84,2-98,0), FEV1 değeri 96,5 (80,5-104,0), FEV1/FVC değeri 106,5 (96,7-110,7), FEF 25-75 değeri 102,0 (72,2-121,7) idi.

Tablo 4.15 Çalışma grubunun solunum fonksiyon testi sonuçlarına ait değerler

Solunum fonksiyon testi	Çalışma Grubu		
	n	Ortanca	1-3. Çeyreklik
FVC* (litre)	32	92,0	84,2-98,0
FVC* Z Skoru	20	-0,3	-0,7- -0,1
FEV1** (litre)	32	96,5	80,5-104,0
FEV1** (Z Skoru)	20	-0,1	-1,2-0,3
FEV1**/FVC* (%)	32	106,5	96,7-110,7
FEV1**/FVC** (Z Skoru)	20	0,1	-0,8-1,1
FEF25-75*** (l/sn)	32	102,0	72,2-121,7
FEF25-75*** (Z Skoru)	20	0	-0,9-0,8

*FVC: Zorlu vital kapasite **FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü ***FEF25-75: Maksimal ekspirasyon ortası akım hız

Çalışma grubunun %61,4'ünde (n=27) immün reaktif tripsinojen testi (IRT) bakıldığı saptandı. IRT bakılan 27 hastanın %51,9'unda (n=14) iki sonucuda normal, %48,1'inde (n=13) sonucun yüksek geldiği tespit edildi. KF hastalarında bakılan tüm mutasyonların %59,1'inde (n=26) homozigot, %40,9'unda (n=18) heterozigot idi. Bakılan mutasyonlardan %20,5'inde (n=9) F508 mutasyonu olduğu saptandı. F508 mutasyonu olan 9 hastanın %77,8'inde (n=7) homozigot, %22,2'sinde (n=2) heterozigot mutasyon olduğu tespit edildi. Fekal elastaz bakılan 27 hastanın ise %74,1'inin (n=20) sonucunun anormal geldiği saptandı. Çalışma grubunun %29,5'inde (n=13) pankreatit, siroz, steatoz, safra taşı gibi gastrointestinal semptom öyküsü vardı. Çalışmaya dâhil edilen KF hastalarının ortanca tanı

yaşı 5,5 (2,5-24,0) aydı. Hastaların hastaneye yatış sıklığı ortanca 5,0 (3,0-13,7) idi. Ter testi bakılan 38 hastanın ortanca sonucu 84,0 (53,8-96,6) mmol/l idi (Tablo 4.16).

KF hastalarının %72,7'sinde (n=32) psödomonas kolonizasyonu yok, %27,3'ünde (n=12) vardı. Hastaların %25,0'ında (n=11) psödobarter sendromu, %9,1'inde (n=4) mekonyum ileusu, %2,3'ünde (n=1) rektal prolapsus, %9,1'inde (n=4) nazal polip, %6,8'inde (n=3) ABPA vardı (Tablo 4.17).

Tablo 4.16 Kistik fibrozis hastalarının klinik ve labaratuvar özellikleri

Özellikler	Çalışma grubu N (%)
İmmunreaktif tripsinojen (mmol/l) (n=27)	
• Normal	14 (51,9)
• Yüksek	13 (48,1)
Fekal elastaz (µg/ml) (n=27)	
• Normal (>200)	7 (25,9)
• Anormal (<200)	20 (74,1)
Tüm mutasyonlar	
• Homozigot	26 (59,1)
• Heterozigot	18 (40,9)
Delta-F508 mutasyonu	
• Yok	35 (79,5)
• Var	9 (20,5)
Delta-F508 mutasyonu (n=9)	
• Homozigot	7 (77,8)
• Heterozigot	2 (22,2)
Gastrointestinal sistem hastalık bulgusu	
• Yok	31 (70,5)
• Var	13 (29,5)
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Tanı yaşı (/ay)	5,5 (2,5-24,0)
Hastaneye yatış sıklığı	5,0 (3,0-13,7)
Ter testi (n=38)	84,0 (53,8-96,6)

Tablo 4.17 Çalışma grubunda *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu, psödobarter sendromu, mekonyum ileusu, rektal prolapsus, nazal polip, alerjik bronkopulmoner aspergillus varlığı dağılımı

Özellikler	Çalışma Grubu N (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> kolonizasyonu	
• Yok	32(72,7)
• Var	12 (27,3)
Psödobarter sendromu	
• Yok	33 (75,0)
• Var	11 (25)
Mekonyum ileusu	
• Yok	40 (90,9)
• Var	4 (9,1)
Rektal prolapsus	
• Yok	43 (97,7)
• Var	1 (2,3)
Nazal polip	
• Yok	40 (90,9)
• Var	4 (9,1)
Alerjik bronkopulmoner aspergillus	
• Yok	41 (93,2)
• Var	3 (6,8)

Hasta grubunda kolonizasyon varlığı ile boy, VA, VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların %50'sinde (n=22) balgam kültürü bakıldığı, balgam kültürü bakılan 22 hastanın ise %29,5'inin (n=13) sonucunun negatif, %20,5'inin (n=9) sonucunun pozitif geldiği saptandı. Balgam kültürü pozitif olan 9 hastanın %66,7'ininde (n=6) *P. aeruginosa*, %22,2'sinde (n=2) *S. aureus*, %11,1'inde (n=1) *Klebsiella pneumoniae* pozitifliği vardı. Hastaların tamamına boğaz kültürü bakıldığı belirlendi. Boğaz kültürü sonucu hastaların %93,2'sinde (n=41) negatif, %6,8'inde (n=3) pozitif. Boğaz kültürü sonucu pozitif gelen hastaların %33,3'ünde (n=1) *P. aeruginosa* ve *Streptococcus pyogenes* ürediği, %66,6'sında (n=2) sadece *S. pyogenes* ürediği saptandı. Hastaların %97,7'sinde (n=43) burun kültürü alındığı ve bu hastaların %90,7'sinin (n=39)

sonucunun negatif, %9,3'ünün (n=4) sonucunun pozitif geldiği saptandı. Burun kültüründe üreme olan dört hastanın tamamında *S. aureus* ürediği belirlendi (Tablo 4.19).

Tablo 4.18 Çalışma grubunda *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu varlığı ile boy, kilo, vücut kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılması

Özellikler	Çalışma grubu (n=44)		p*
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kolonizasyonu		
	Yok (N=32)	Var (N=12)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Boy (/cm)	131,0(103,2-150,0)	127,0 (114,2-165,0)	0,354
Boy SDS	0 (-1,2-0,7)	-0,7 (-1,5- -0,1)	0,071
Vücut ağırlığı (/kg)	26,5 (14,5-37,0)	24,2 (17,2-54,8)	0,649
Vücut ağırlığı (SDS)	-0,2 (-1,5-0,4)	-0,8 (-3,1-0,3)	0,290
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	16,1 (14,3-18,4)	14,70 (12,4-20,2)	0,245
Vücut kitle indeksi (SDS)	-0,3 (-1,0-0,8)	-0,8 (-3,2-0,3)	0,278

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ve kontrol grubunun bakılan laboratuvar parametrelerine ait değerlerin karşılaştırılması Tablo 4.20'de gösterildi. Hasta grubunun lökosit, platelet, sedimantasyon, C reaktif protein (CRP), nötrofil/lenfosit değerlerinin birbirine oranı kontrol grubu ile benzerdi (p>0,05). Çalışma grubunun hemoglobin değeri ortancası 14,0 (12,8-15,2) g/dl, kontrol grubunun hemoglobin değeri ortancası 13,2 (12,2-13,7) g/dL idi. Çalışma grubunun hgb değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p=0,003). Çalışma grubunun ALT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, AST/ALT oranı ve albümin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü (p<0,05). Çalışma grubunun serum vitamin D değeri ortancası 24,1 (18,1-30,0) µg/l, kontrol grubunun ise 12,3 (8,9-19,7) µg/l şeklinde sonuçlandı. Çalışma grubunun serum vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001). Çalışma grubunda ortanca üre değeri 19,9 (14,7-24,0), kontrol grubunda ise 20,6 (16,3-20,0) idi, gruplar arasında üre değerleri benzerdi (p=0,563).

Tablo 4.19 Çalışma grubunda balgam, boğaz ve burun kültürü sonuçlarının dağılımı

Özellikler	Çalışma grubu N (%)
Balgam kültürü (n=22)	
• Negatif	13 (59,1)
• Pozitif	9 (40,9)
Balgam kültürü (n=9)	
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (66,7)
• <i>Staphylococcus aureus</i>	2 (22,2)
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (11,1)
Boğaz kültürü (n=44)	
• Negatif	41 (93,2)
• Pozitif	3 (6,8)
Boğaz kültürü (n=9)	
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (33,3)
• <i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (66,6)
Burun kültürü (n=43)	
• Negatif	39 (90,7)
• Pozitif (<i>Staphylococcus aureus</i>)	4 (9,3)

Çalışmaya katılan KF hastalarımızın genetikleri şu şekildeydi; F508 delta, C1545-1546 DELTA, C.2052 DELTA, p.org 1158X (c.3472 C>T), C3154 C1543, C.2052, C3154 C1543, C.2290 C>T P.R764, C254 G>A p.gly85Glu, C2195 T>G P.LEU732X, p.Gly542X(c.1624G>T), P.Asp1152His (c.3454 G>C), C.3472 C>T, C1210-11, C1521-1523, C3849-5, C.3909C>G, C3870A>G, C.3849+5G>A, C3468+4DELTA, C.3472C>T, C.254G>A, P.ARK784, C.254 G>A, C.3909C>G, C1520-1522, C.2657+5G>AC.2989-1G>A, R1158X, N1303K/N1303K, C.1521 1523 P.(F508).

Tablo 4.20 Çalışma ve kontrol grubunda bakılan laboratuvar parametrelerine ait değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma Grubu (N:44)	Kontrol Grubu (N:54)	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Lökosit (/mm ³)	9095,0(7412,5-11095,0)	7685,0(6705,0-9550,0)	0,066
Nötrofil (/mm ³)	4685,0(3142,5-4122,5)	3780,0(2880,0-4840,0)	0,159
Lenfosit (/mm ³)	2980,0(2390,0-4052,5)	2940,0(2340,0-3642,5)	0,389
Nötrofil/lenfosit	1,5 (1,1-2,1)	1,3 (0,9-2,1)	0,407
Hemoglobin (g/dL)	14,0 (12,-15,27)	13, (12,25-13,7)	0,003
Platelet (/mm ³)	342,5 (276,2-436,2)	357,5 (295,7-410,0)	0,808
Sedimantasyon(mm/s)	10,5 (8,0-15,0)	11,00 (8,0-14,0)	0,758
C reaktif tripsinojen (mg/l)	1,1(0,6-8,2)	1,3(0,2-4,1)	0,253
Aspartat aminotransferaz(U//L)	26,0 (19,0-34,6)	23,75 (20,1-27,6)	0,330
Alanin aminotransferaz(U/L)	19,1 (13,2-27,5)	11,7 (8,5-16,1)	<0,001
Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz	1,1 (0,9-1,6)	2,0 (1,4-2,7)	<0,001
Albümin (g/dl)	4,3 (4,1-4,5)	4,5 (4,4-4,7)	0,001
Vitamin D (µg/l)	24,1 (18,1-30,0)	12,3 (8,9-19,7)	<0,001
Vitamin B12 (µg/l)	595,0 (393,5-999,5)	375,0 (283,2-537,7)	<0,001
Üre	19,9 (14,7-24,0)	20,6 (16,3-20,0)	0,563

*Man-Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

KF, KFTR proteinini kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanan, kronik, progresif, multisistemik, beyaz ırkta sıkça görülen otozomal resesif bir hastalıktır (Drumm ve ark. 2005). Bu hastalığın etyopatogenezi üzerine yapılan birçok çalışma vardır. Bunlardan biriside bağırsak geçirgenliğindeki artıştır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz KF hastalarının ve kontrol grubundaki sağlıklı çocukların yaş, boy, kilo, VKİ gibi antropometrik ölçüm değerleri benzerdi. Çalışmamızdan farklı olarak bir başka araştırmada KF'li 6-11 yaş grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha zayıf ve boylarının daha kısa olduğu görülmüştür (Stapleton ve ark. 2001). Bu sonuç hastalarımızın beslenme ve gelişim takiplerinin yakın sıklıkta gastroenteroloji ve diyetisyen desteği gibi multidisipliner yaklaşım ile kontrol edilmesinden kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda KF tanılı çocuk hastalar ile sağlıklı kontrollerde bağırsak geçirgenliğinin bir göstergesi olan serum zonulin ve claudin-3 düzeyi araştırılmıştır. Serum claudin-3 düzeylerinin KF hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip bulunması çalışmamızın önemli bir sonucudur. Çalışmamız bu parametrelerin hastalık etyopatogenezinin aydınlatılması, klinik seyri, tanı, tedavi ve takibinde bir biyo-belirteç olarak kullanılabileceğini akla getirmiştir. Literatürde KF hastaları ve claudin düzeyleri ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunamamıştır. Aynı zamanda claudin ile ilgili çalışmalar literatürde daha çok erişkin insanlar ve hayvan deneyleri ile yapılmıştır (De Lisle 2014; Tan ve ark. 2019). Çalışmamız ilk olması sebebiyle literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

İntegral transmembran proteinleri olan claudinlerin hücreler arasında geçirgenliğin düzenlenmesinde önemli görevlerinin olduğunun ortaya konmasıyla birlikte bu proteinlerin disfonksiyonları ve disregülasyonları incelenmeye başlanmıştır. Serum claudin-3 seviyesi, kronik sinüzit (Huang ve ark. 2023), sklerozan kolanjit (Lal-Nag ve Morin 2009), interstisyel pnömoni (Kaarteenaho-Wiik ve Soini 2009) gibi solunum sistemi ve GİS'i ilgilendiren birçok hastalıkla anlamlı ilişkisi bulunmuştur. KF de multisistemik bir hastalık olup solunum yolları, pankreas, karaciğer gibi birçok organı etkilemektedir. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışma olmasa da KFTR gen mutasyonu olan KF fare modeli ile yapılan bir çalışmada sağlıklı gruba göre çeşitli claudin ekspresyonlarında farklılık görülmüştür (De Lisle 2014).

KF de pankreatik enzim kullanımı (FitzSimmons ve ark. 1997), KFTR gen mutasyonu (de Winter-de Groot ve ark. 2018) ve bağırsak mikrobiyotasının farklılığı (Kelly ve ark. 2022) bağırsak epitel hücrelerinin anlamlı proliferasyonu ve farklılaşmasının bozulmasına sebep olur. Çalışmamızda KF hastalarında serumda yüksek saptanan claudin-3 değerleri, çeşitli sebeplerle bağırsak epitel hücrelerindeki harabiyet ve yıkım sonucunda ortaya çıkmış olabilir. KF hastalarında artmış intestinal permeabilityyi gösteren birçok çalışma vardır (De Lisle 2014). KF hastalarında bu artmış intestinal permeabilitenin göstergesi olarak, intestinal epitelde bol miktarda bulunan claudin-3 proteininin ekspresyonunda artış olması, kanda yüksek tespit edilmesi ile sonuçlanmış olabilir.

Bağırsak geçirgenliğini gösteren belirteçlerden bir tanesi de zonulindir. Çalışmamızda KF hastaları ve sağlıklı kontrollerde serum zonulin seviyeleri benzer tespit edilmiş ve KF tanılı çocuk hastalarda kullanılabilir bir parametre olmadığını düşündürmüştür. Çalışmamızda zonulin seviyesinde artış olmamasının, KF hastalarında birçok sebeple meydana gelen intestinal harabiyet sonucu bu proteinin sentezindeki azalmadan kaynaklanabilir. Çalışmamızda serum zonulin değerleri hastalardan günün farklı zamanlarında toplanmış olup ve ELISA metodu ile çalışılmıştır. Yapılan bir çalışmada zonulin düzeyinin dakikalar veya saatler içinde dalgalanma gösterebildiği, aksine zonulin IgA ve IgG seviyelerinin mükemmel bir stabilite gösterdiği bildirilmiş. Bu nedenle bağırsak bariyer bütünlüğündeki kaybın değerlendirilmesinde zonulin gibi sıkı bağlantı proteinlerine karşı oluşan IgA ve IgG antikorlarının ölçümü ile sağlıklı sonuçlar elde edilebileceğini öne sürmüşlerdir (Gizer ve ark. 2009). Yine zonulinin serum seviyelerinin fluktuasyonlar gösterdiği de bir başka çalışmada belirtilmektedir (Vojdani ve ark. 2017). Sonucumuz kan zonulin düzeyindeki dalgalanmadan etkilenmiş olabilir. Aynı zamanda zonulin, oksidatif hasarı önlemek için hemoglobin ile kompleks oluşturan ve immünomodülatör özelliklere sahip olan haptoglobinin öncüsüdür (Sturgeon ve Fasano 2016). KF hastalarında oksidatif hasara bağlı zonulinin haptoglobine dönüşebileceğinden dolayı serumda düzeyi yüksek saptanmamış olabilir.

Çalışmamızda hastalık şiddeti olarak değerlendirdiğimiz hastaneye yatış sıklığı ile serum zonulin seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde inflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde yapılan serum zonulin ölçümlerinde hastalık aktivite skoru ve serum zonulini arasında ilişki bulunamamıştır (Caviglia ve ark. 2019). Akut pankreatit hastalarında hastalık şiddeti ile zonulin arasında

ilişki bulunmamıştır (Avcıoğlu ve Eruzun 2023). Çalışmamız bu literatür verilerini desteklemektedir.

Çalışmamızda hastane yatış sıklığı ve claudin-3 seviyesi ile de anlamlı ilişki bulunmamıştır. Nekrotizan enterokolit hastaları ile yapılmış bir çalışmada klinik olarak daha kötü evre-3 grubunda, evre-2 grubuna göre claudin-3 seviyesi daha yüksek tespit edilmiştir (Liu ve ark. 2022). Çalışmamızın bu sonucu genç popülasyon ve klinik olarak stabil hasta grubu ile çalışmış olmamızdan kaynaklanabilir.

Çalışmamızda zonulin seviyesi çalışmaya dahil edilen tüm hastalar arasında erkeklere kıyasla kızlarda yüksek saptanmıştır. Afektif bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, serum zonulin seviyesi hastalıktan bağımsız olarak kızlarda erkeklerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Maget ve ark. 2021). Zonulinin kızlardaki ekspresyonunun erkeklerden daha yüksek ve cinsiyetten etkilenen bir parametre olabilir. Çalışmamızda claudin-3 seviyesi kız ve erkekler arasında benzer tespit edildi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde erken mide kanseri tanısıyla takip edilen hastalarda yapılan bir araştırmada yine hastalıktan bağımsız olarak claudin seviyeleri kız ve erkek cinsiyette benzer gelmiştir (Okugawa ve ark. 2012). Claudin-3, zonuline kıyasla cinsiyetten etkilenmeyen bir parametre olabilir.

Çalışmamızda KF hastalarında serum zonulin seviyesi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu belirlendi. Yapılan bir çalışmada sağlıklı yaşlanmada serum zonulinin artmış olduğu bildirilmiştir (Qi ve ark. 2017). Çalışmamızda claudin-3 seviyesi ile yaş arasında ise anlamlı pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki bulundu. Fare karaciğeri, pankreas ve böbreğinin doku düzeyinde incelendiği bir çalışmada claudin ekspresyonunun yaşla azaldığı gösterilmiştir (D'Souza ve ark. 2009). Yaşla claudinin serumda artmış seviyesi dokularda yıkım ile azalan claudinin göstergesi olabilir. Çalışmamızda zonulin ve claudin-3 seviyesinin yaşla pozitif korelasyon göstermesi, intestinal geçirgenlik artışının kronik inflamasyona ve bunun sonucunda fiziksel yaşlanmaya neden olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda araştırdığımız bu parametreler ile yaş arasında pozitif bir ilişki olsada yüksek düzeyde tespit edemememizin nedeni, dahil ettiğimiz çocukların yaşları arasında anlamlı fark olmaması ve çalışma grubunun daha çok genç hastalardan oluşması olabilir.

Çalışmamızda KF hastalarının ortanca VA z-skoru değeri -1.18 ,boy z-skoru -0.17, VKİ z-skoru -0,39 olarak bulunmuştur. Türkiye ulusal KF hasta kayıt sistemi 2021 yılında 18 yaş altındaki kayıtlı 1703 KF hastasının ortanca VA z-skoru değerini -0,82, boy z-skoru değerini -0,69, VKİ z-skoru değerini ise -0,54 olarak belirtmiştir (Kistik Fibrozis Derneği; Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi, 2022). Çalışmamız bu verilere benzer sonuçlanmıştır. Çalışmamızda KF hastalarında serum zonulin düzeyi ile boy, tartı ve VKİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu bulunmuştur. Sağlıklı çocuklarda da bu değerler ile serum zonulin düzeyi arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki saptandı. Literatürde zonulin düzeylerinin VKİ korele olarak arttığı bildirilmektedir (Lingaiyah ve ark. 2021). Birçok çalışmada obez kişilerde obez olmayan kişilere göre artmış serum zonulin düzeyi saptanmıştır (Fasano 2020). Çalışmamız literatür verilerini destekleyerek zonulinin KF hastalığından bağımız olarak antropometrik ölçümlerle artığını göstermiştir. Çalışmamızda VKİ ile serum claudin-3 düzeyi arasında anlamlı negatif yönlü düşük düzeyde korelasyon gösterilmiştir. İntestinal epitelin immunohistokimyasal yöntemlerle incelendiği bir çalışmada obez farelerde normal VA'na sahip kontrol grubuna göre claudin-3 seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (Ahmad ve ark. 2017). Çalışmamızda bu parametreler arasındaki ilişkinin yüksek düzeyde olmamasının nedenini hastalar arasında boy, kilo, VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda hastalarımızın SFT sonuçları ile zonulin ve claudin-3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızdan farklı olarak şiddetli ve hafif-orta şiddette astım hastalarında yapılan çalışmada, şiddetli astımı olan hastalarda serum zonulin seviyeleri, FEV1 değeri ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Kim ve ark. 2023). Yine astımlı hastalarda bakılan SFT değerleri ve plazma claudin-4 düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Lee ve ark. 2018). Çalışmamızın sonucunun literatür verilerinden farklı olmasının nedeninin çalışma grubunun klinik olarak stabil olması, testin hastalığın akut alevlenme esnasında yapılmamış olması, hasta popülasyonumuzun çoğunlukla küçük yaşta olması ve SFT parametrelerimizin oldukça iyi olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda KF hastalarında zonulin ile albümin, CRP, sedimentasyon gibi inflamatuvar parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamıza benzer şekilde COVID-19 ve sağlıklı kontrol arasında yapılan çalışmada serum zonulin seviyeleri eritrosit sedimentasyon hızı, CRP gibi inflamasyon belirteçleri ile anlamlı ilişki

bulunmamıştır (Okuyucu ve ark. 2022). Çalışmamızda serum claudin-3 düzeyi ile bakılan CRP değeri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamızda serum claudin-3 düzeyi ile CRP arasında ilişki bulunmazken, sedimantasyon değeri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki bulunmuştur. TJ proteinlerinin en önemli görevlerinden biri, enflamatuar moleküllere fiziksel bir bariyer sağlamasıdır. Bu sebeple TJ bariyerinin bozulmuş bütünlüğünün farklı dokularda kronik inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir (Suzuki 2020). İnflamasyon belirteçlerinden sedimantasyon kanda daha geç yükselip daha geç düşer, daha uzun süre yüksek kalırken CRP değeri ise hızlı yükselir ve yarılanma ömrü daha kısadır (Hacımustafaoğlu 2017). Sedimantasyonun CRP ye göre daha stabil olması çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda KF hastalarında ve sağlıklı çocuklarda serum zonulin düzeyi ile karaciğer enzimleri arasında negatif yönlü, zayıf ilişki vardı. Yapılan çalışmalarda karaciğer hastalıkları artmış bağırsak geçirgenliği ile ilişkilendirilmiştir (Giorgio ve ark. 2014). Genç adölesanlarda yapılan bir çalışmada karaciğer enzimleri zonulin arasında pozitif ilişki bulunmuştur (Kim ve ark. 2018). Bunun aksine bir başka çalışmada non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan çocuklarda ALT ve zonulin seviyesi arasında ilişki saptanmamıştır (Pacifico ve ark. 2014). Çalışmamızda karaciğer enzimleri ile claudin-3 arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Fareler ile yapılan bir çalışmada claudin-3'ün karaciğer metabolizması, bariyer işlevi ve hücre proliferasyonunda önemi gösterilmiştir (Baier ve ark. 2021). Çalışmamızdan farklı olarak karaciğer sirozu, akut-kronik karaciğer yetmezliği olan hasta grupları ve sağlıklı kontrollerde yapılan bir çalışmada claudin-3 anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Wang ve ark. 2019). Çalışmamızın bu sonucu dahil ettiğimiz KF hastalarında hepatosteatoz, siroz gibi karaciğer hastalığı bulgularının düşük oranda görülmesinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda serum zonulin düzeyi ile lökosit sayısı arasında negatif yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Zonulin seviyesindeki düşüklüğün bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olduğunu (Ohlsson ve ark. 2019) ve artan inflamasyonun bağırsak geçirgenliğini artacağını gösteren çalışmalar vardır (Thevaranjan ve ark. 2017). Bizim çalışmamızda da inflamatur bir belirteç olan lökosit sayısı ile zonulin değeri arasındaki bu negatif korelasyon KF hastalarında artan inflamatuar süreçle ilişkili olabilir. Çalışmamızda zonulin seviyesi ile hemoglobin düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Kalp hastaları ve sağlıklı kontrollerle yapılan bir başka çalışmada da serum

zonulin düzeyi ve hemoglobin düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (Przybyłowski ve ark. 2014). Çalışmamızda hemoglobin ile zonulin düzeyi arasında ilişki olmaması hastalarda hemoglobinin normal sınırlarda olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda 44 KF hastamızın 27 tanesinin fekal elastaz sonucu bulunmaktadır. Fekal elastaz çalışılan hastalarımızın %74,1'inin (n=20) sonucunun anormal geldiği saptanmıştır. Literatüre göre pankreas yetmezliği KF hastalarında yenidoğan döneminde %40-50, bir yaşında ise %85-90 oranında bildirilmiştir (Bronstein ve ark. 1992). Çalışmamız yaklaşık olarak literatüre benzer sonuçlanmıştır. Aynı zamanda fekal elastaz sonucu ile serum zonulin ve claudin-3 seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır. Bir başka pankreatik yetmezlik göstergesi IRT yüksekliğidir. Çalışmamızda hastalarımızın %61,4'ünde (n=27) IRT sonucuna ulaşıldı. Hastaların %48,1'i (n=13) sonucun yüksek gelmesi ile takibe alınan hastalardı. Çalışmamızda IRT sonucu normal olan hastalarda serum claudin-3 değerleri, anormal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksekti. IRT taraması ile tanı alan hastalarımızda pankreatik bozukluk daha erken yaşta gösterilmesine rağmen çalışmamızda beklenen claudin-3 yüksekliği saptanmamıştır. Çalışmamızda zonulin seviyesi ile IRT arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı. Yapılan çalışmalar akut pankreatit, tip 1 DM gibi pankreas hastalıklarında bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu gösterilmiştir (Vaarala 2008; Agarwal ve ark. 2023). Literatürde çalışmamızdan farklı olarak, pankreas hastalıklarında zonulinin bağırsak geçirgenliği ile ilişkisi gösterilmiştir (Jayashree ve ark. 2014). Çalışmamızın bu sonucu KF de pankreatik yetmezliğin claudin-3 ve zonulin ekspresyonu üzerine bir etkisi olmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda KF hastalarının %9,1'inde (n=4) nazal polip eşlik ettiği görülmüştür ve KF hastalarında nazal polip varlığı ile claudin-3 arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Yapılan bir çalışmada nazal polip eşlik eden kronik rinosünizit hastalarında kontrol grubuna göre claudin-3 seviyesinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (Huang ve ark. 2023). Çalışmamızın bu literatür verisinden farklı sonuçlanması nazal polip eşlik eden az sayıda hastamızın olmasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda KF hastaların %25'inde (n=11) psödobartter sendromu görüldüğü gösterildi. 2021 Ulusal kistik fibrozis hasta kayıt sistemi (UKKS)'de ise kayıtlı KF hastaları arasında bu oran %5,18 olarak tespit edilmiştir (Kistik Fibrozis Derneği; Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi, 2022). Çalışmamızda psödobarter sendromu olan ve olmayan KF hastalarında zonulin değerleri benzerdi. Serum claudin-3 düzeyi ise, psödobarter

sendromu olan hastalarda anlamlı yüksek bulundu. Yapılan bir çalışmada hipokaleminin bağırsak geçirgenliğini artırdığını gösterilmiştir (Wu ve ark. 2022). Bir başka çalışmada claudin-4 ve 8 düzeyinde kaybın hipokloremi ve alkaloz ile sonuçlanacağı gösterilmiştir (Hou 2016). Çalışmamızın bu sonucu bağırsak geçirgenliği ve claudin-3 seviyesinin elektrolit bozukluğu ile ilişkili olmasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda hastalarının tamamının genetik mutasyon analizi yapılmıştı. Hastaların %20,5'inde (n=9) delF508 mutasyonu olduğu saptandı. DelF508 mutasyonu olan hastalardan (n=9), %77,8'inde (n=7) homozigot, %22,2'sinde (n=2) heterozigot mutasyon olduğu tespit edildi. UKKS 2021 verilerine göre delF508del mutasyonu saptanan hastalar %24,9, delF508del homozigot olan hastalar ise %10,3 olarak tespit edilmiştir (Kistik Fibrozis Derneği; Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi, 2022). Çalışmamız ülkemiz verilerine benzer sonuçlanmıştır. Çalışmamızda intestinal permeabilitenin belirteci olan serum zonulin ve claudin-3 değerleri ile genotip arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada deltaF508 mutasyonu olanlar ve diğer genotiplere sahip KF hastaları ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış bir intestinal permeabiliteye sahip oldukları bildirilmiştir (Hallberg ve ark. 1997). F508del mutasyonu sınıf II mutasyondur ve Grup I, II ve III'te KFTR fonksiyonu olmadığı için bu mutasyonlara sahip hastaların klinikleri genelde ağır seyretmektedir (Elborn 2016). Bu sonucumuz zonulin ve claudin-3 parametrelerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi olmamasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda KF hastalarının %27,3'ünde (n=12) *P. aeruginosa* kolonizasyonu vardı. KF hastalarında *P. aeruginosa* kolonizasyonunun bebeklerde %15-20, çocuklarda %30-40, adölesanlarda %60 ve erişkinlerde %80 oranında saptanmıştır (Whittaker ve Teneback 2009). Literatür verisini destekler şekilde çalışmamızdaki KF hastalarının yaş ortancası ile *P. aeruginosa* kolonizasyonu yüzdesi uyumluydu. Çalışmamızda kolonizasyon varlığı ile zonulin ve claudin-3 değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa* enfeksiyonları bağırsak bütünlüğünün bozulması ile ilişkilendirilmiştir (Adiliaghdam ve ark. 2020). Bunun bir göstergesi olarak *P. aeruginosa* enfeksiyonu ile zonulin seviyesinin pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Gargari ve ark. 2021). *P. aeruginosa* pnömonisi olan farelerle yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda enfeksiyon sonrasında intertisyumda claudin-3 düzeyinde anlamlı bir fark saptanmazken zonulin seviyesi azalmıştır (Yoseph ve ark. 2016). Çalışmamızda TJ proteinleri ile ilişki saptanmamamızın nedeni *P. aeruginosa* kolonizasyonu

araştırmış olmamız ve akut *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan hasta sayımızın az almasından kaynaklanıyor olabilir.

KF tanılı 44 olgu ve 54 sağlıklı kontrolden oluşan çalışma popülasyonu nispeten orta derecede bir örneklem boyutuna sahiptir ve bu araştırma zonulin ve claudin-3 düzeylerinin prognostik önemini test etmek için yeterli değildir. Zonulin ve claudin-3 düzeylerinin birer biyomarker olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda net bir karara varabilmek için örneklem büyüklüğünün genişletilmesi ve çok merkezli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Aynı zamanda çalışmamızda fekal elastaz gibi tanısal bazı testlere ulaşım kısıtlılığı değerlendirebildiğimiz hasta sayısının az olmasına sebep olmuştur. Çalışmamızın kısıtlılıklarının yanında güçlü kılan yönlerine baktığımızda literatürde KF tanılı çocuk olgularda zonulin ve claudin-3 düzeylerinin beraber araştırıldığı ilk çalışma olması gelmektedir. Zonulin ve claudin 3 düzeylerini etkileyebilecek yaş, VKİ ve cinsiyet gibi klinik değişkenler istatistiksel analizde kontrol edilerek sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri ile hastaların tanı yaşı, solunum fonksiyon testleri, kan parametreleri, kültür sonuçları, ter testi, fekal elastaz değeri, genetik mutasyonları arasındaki ilişki incelenmiştir. Bağırsak geçirgenliği üzerine yapılan araştırmalar yalnızca hastalığın etyopatogeneze ışık tutmayacak, bağırsağın bariyer fonksiyonunu desteklemek bu hastalığın tedavisine yeni perspektifler getirecektir.

6. SONUÇLAR

1. Hasta grubu olarak 44 (%44,9) KF tanılı, kontrol grubu olarak 54 (%55,1) sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 98 katılımcı dâhil edildi. Çalışma grubu 19 (%43,2) kız, 25 (%56,8) erkek hastadan; kontrol grubu ise 30 (%55,6) kız, 24 (%44,4) erkek çocuktan oluşuyordu. Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı benzer tespit edildi ($p=0,223$), yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,106$). Çalışma grubunun boy, kilo, VKİ değerleri kontrol grubu ile benzerdi ($p>0,05$).

3. Serum zonulin değeri KF hastalarında, ortanca 11,90 ng/ml, kontrol grubunda ise ortanca 16,87 ng/ml idi. Çalışma ile kontrol grubu arasında serum zonulin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,149$).

4. Serum claudin-3 değeri ise çalışma grubunda; ortanca 7,45, kontrol grubunda ortanca 4,92 ng/ml di. Hasta grubunda Claudin-3 değeri ortancası kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0,009$).

5. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar arasında kızların serum zonulin ortancası erkeklere göre anlamlı yüksekti ($p=0,043$). Çalışma grubunda kızların serum zonulin değerleri erkeklere göre anlamlı yüksekti ($p=0,028$). Kontrol grubundaki kız ve erkeklerin serum zonulin değerleri benzer tespit edildi ($p=0,444$). Tüm katılımcılarda kız ve erkeklerin serum claudin-3 değerleri birbirine benzer tespit edildi ($p=0,197$). Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde kız ve erkeklerin serum claudin-3 değerleri birbirine benzerdi (sırasıyla $p=0,878$, $p=0,068$).

7. Çalışma grubunda serum zonulin düzeyi ile yaş, boy, kilo, kilo SDS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu belirlendi (sırasıyla $r=0,493$, $p=0,001$; $r=0,527$, $p<0,001$; $r=0,605$, $p<0,001$; $r=0,467$, $p=0,001$; $r=0,542$, $p<0,001$). Kontrol grubunda ise yaş, boy, kilo, kilo SDS, VKİ değerleri ile serum zonulin değeri arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=0,502$, $p<0,001$; $r=0,528$, $p<0,001$; $r=0,636$, $p<0,001$; $r=0,478$, $p<0,001$; $r=0,663$, $p<0,001$; $r=0,478$, $p<0,001$).

8. KF hastalarında serum claudin-3 düzeyi ile yaş değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki olduğu belirlendi ($r=0,308$, $p=0,042$). Çalışma grubunda VKİ SDS değeri ile serum claudin-3 düzeyi arasında anlamlı negatif yönlü düşük düzeyde korelasyon vardı ($r=-0,308$, $p=0,042$). Kontrol grubunda ise VKİ değeri ile serum

claudin-3 değeri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki olduğu saptandı ($r=0,310$, $p\leq 0,006$).

9. İki IRT sonucunda normal olan hastalarda serum claudin-3 değerleri, IRT sonucu yüksek olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksekti ($p=0,002$). IRT sonucu normal ve yüksek olanların serum zonulin değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,302$). Fekal elastaz, genetik mutasyon sonucu, GİS hastalık öyküsü, ile serum zonulin ve serum claudin düzeyleri benzerdi ($p>0,05$). Tanı yaşı, hastaneye yatış sıklığı ve ter testi sonuçları ile ölçülen serum zonulin ve serum claudin-3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$). Hasta grubunda kolonizasyon varlığı ile zonulin ve claudin-3 değerleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,706$; $p=0,422$). Psödobarter sendromu olan ve olmayan hastalarda zonulin değerleri benzerdi ($p=0,271$). Psödobarter sendromu olanların serum claudin-3 düzeyi, psödobarter sendromu olmayan hastalara göre anlamlı yüksekti ($p=0,038$). Mekonyum ileusu, rektal prolapsus, nazal polip varlığı ile ölçülen Zonulin ve Claudin-3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). ABPA olan hastaların zonulin değeri ortancası (37,06), ABPA olmayan hastaların Zonulin değeri ortancasından (11,10) anlamlı yüksekti ($p=0,041$). ABPA olan ve olmayan hastalarda serum Claudin-3 düzeyleri benzerdi ($p=0,930$)

10. KF hastalarında balgam, boğaz ve burun kültürü sonuçları ile serum zonulin ve claudin-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

11. Çalışma grubunda hgb düzeyi ile serum zonulin düzeyi arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı ilişki vardı ($r=0,424$, $p=0,004$). Kontrol grubunda ise AST ile serum zonulin düzeyi arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki vardı ($r=-0,489$, $p<0,001$). Çalışma grubunda serum claudin-3 düzeyi ile ALS arasında negatif yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($r=-0,327$, $p=0,030$). Kontrol grubunda ise serum claudin-3 düzeyi ile bakılan sedimantasyon değeri arasında pozitif yönlü, albümin değeri arasında negatif yönlü düşük düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=0,359$, $p=0,016$; $r=-0,319$, $p=0,019$).

12. Çalışma grubunun %61,4'ünde ($n=27$) immun reaktif tripsinojen testi (IRT) bakıldığı saptandı. IRT bakılan 27 hastanın %51,9'unda ($n=14$) sonucun normal (sınır:60), % 48,1'inde ($n=13$) sonucun yüksek geldiği tespit edildi. Ter testi bakılan 38 hastanın ortanca ter testi sonucu 84,05 mmol/l idi. KF hastalarında bakılan tüm mutasyonların %59,1'inde ($n=26$) homozigot, %40,9'unda ($n=18$) heterozigot idi. Bakılan mutasyonlardan

%20,5'inde (n=9) F508 mutasyonu olduğu saptandı. F508 mutasyonu olan 9 hastanın %77,8'inde (n=7) homozigot, %22,2'sinde (n=2) heterozigot mutasyon olduğu tespit edildi. Fekal elastaz bakılan 27 hastanın ise %74,1'inin (n=20) sonucunun anormal geldiği saptandı. Kistik fibrozis hastalarının %72,7'sinde (n=32) kolonizasyon yok, %27,3'ünde (n=12) *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu, %25,0'ında (n=11) psödobakter sendromu, %9,1'inde (n=4) mekonyum ileusu, %2,3'ünde (n=1) rektal prolapsus, %9,1'inde (n=4) nazal polip, %6,8'inde (n=3) ABPA vardı. Çalışma grubunun %29,5'inde (n=13) pankreatit, siroz, steatoz, safra taşı gibi gastrointestinal semptom öyküsü vardı. Çalışmaya dâhil edilen KF hastalarının tanı yaşı ortanca değeri 5,50 (2,50-24,00) aydı. Hastaların hastaneye yatış sıklığı ortancası 5,00 idi. Hasta grubunda kolonizasyon varlığı ile boy, vücut ağırlığı, VKİ ve bu değerlerin SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

13. Çalışma grubunda SFT yapılan 32 hastanın ortanca FVC değeri 92,00, FEV1 değeri 96,50, FEV1/FVC değeri 106,50, FEF 25-75 değeri 102,00 idi.

14. Çalışmaya dâhil edilen hastaların %50'sinde (n=22) balgam kültürü bakıldığı, balgam kültürü bakılan 22 hastanın ise %29,5'inin (n=13) sonucunun negatif geldiği saptandı. Balgam kültürü pozitif olan 9 hastanın %66,7'ininde (n=6) *P. aeruginosa*, %22,2'sinde (n=2) *S. aureus*, %11,1'inde (n=1) *K. pneumoniae* pozitifliği vardı. Hastaların tamamına boğaz kültürü bakıldığı belirlendi. Boğaz kültürü sonucu hastaların %93,2'sinde (n=41) negatif, %6,8'inde (n=3) pozitif. Boğaz kültürü sonucu pozitif gelen hastaların %33,3'ünde (n=1) *P. aeruginosa* ve *S. pyogenes* ürediği, %66,6'sında (n=2) sadece *S. pyogenes* ürediği saptandı. Hastaların %97,7'sinde (n=43) burun kültürü alındığı ve bu hastaların %90,7'sinin (n=39) sonucunun negatif, %9,3'ünün (n=4) sonucunun pozitif geldiği saptandı. Burun kültüründe üreme olan dört hastanın tamamında *S. aureus* ürediği belirlendi.

15. Lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, sedimantasyon, CRP, nötrofil/lenfosit, üre değerlerinin birbirine oranı kontrol grubu ile benzerdi (p>0,05). Çalışma grubunun Hgb değeri ortancası 14,05 g/dl, kontrol grubunun ise 13,25 (12,25-13,72) g/dL idi. Çalışma grubunun hgb değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p=0,003). Çalışma grubunun ALT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, AST/ALT oranı ve albümin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü (p<0,05). Çalışma grubunun serum vitamin D değeri ortancası 24,10 µg/l, kontrol grubunun ise 12,30 µg/l şeklinde sonuçlandı. Çalışma grubunun

serum vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Çalışma grubunun vitamin B12 düzeyi ortancası 595,00 $\mu\text{g/l}$, kontrol grubunun ise 375,00 $\mu\text{g/l}$ di. Çalışma grubunun vitamin B12 düzeyi de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$).

7. KAYNAKLAR

- Abdelhamid L, Luo XM. Retinoic Acid, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. *Nutrients*. 2018;10(8):1016
- Acharya P, Beckel J, Ruiz WG, Wang E, Rojas R, Birder L, Apodaca G. Distribution of the tight junction proteins ZO-1, occludin, and claudin-4, -8, and -12 in bladder epithelium. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287(2):305-18.
- Adiliaghdam F, Cavallaro P, Mohad V, Almpani M, Kühn F, Gharedaghi MH, *et al*. Targeting the gut to prevent sepsis from a cutaneous burn. *JCI Insight*. 2020 2;5(19):137128.
- Agarwal S, Goswami P, Poudel S, Gunjan D, Singh N, Yadav R, *et al*. Acute pancreatitis is characterized by generalized intestinal barrier dysfunction in early stage. *Pancreatology*. 2023;23(1):9-17.
- Ahmad R, Rah B, Bastola D, Dhawan P, Singh AB. Obesity-induces organ and tissue specific tight junction restructuring and barrier deregulation by claudin switching. *Sci Rep*. 2017 11;7(1):5125.
- Atag E, Bas Ikizoglu N, Ergenekon AP, Gokdemir Y, Eralp EE, Ata P, *et al*. Novel mutations and deletions in cystic fibrosis in a tertiary cystic fibrosis center in Istanbul. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(6):743-50.
- Avcioglu U, Eruzun H. Serum zonulin levels as an early biomarker in predicting the severity and complications of acute pancreatitis. *Eurasian J Med*. 2023;55(1):78-82.
- Baier FA, Sánchez-Taltavull D, Yarahmadov T, Castellà CG, Jebbawi F, Keogh A, *et al*. Loss of claudin-3 impairs hepatic metabolism, biliary barrier function, and cell proliferation in the murine liver. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(2):745-67.
- Banerjee S, Sousa AD, Bhat MA. Organization and function of septate junctions: an evolutionary perspective. *Cell Biochem Biophys*. 2006;46(1):65-77.
- Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B, *et al*. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2017;16(2):207-13.
- Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*. 1995;108(5):1566-81.
- Bjarnason I, Marsh MN, Price A, Levi AJ, Peters TJ. Intestinal permeability in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut*. 1985;26(11):1214-9.
- Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D. Efficacy and safety of meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2336-46.

- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(3):246-59.
- Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu. Rev. Med.* 2007;58:157-70.
- Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, *et al.* Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1992;120(4 Pt 1):533-40
- Brueton MJ, Ormerod LP, Shah KJ, Anderson CM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating cystic fibrosis in childhood. *Arch Dis Child.* 1980; 55(5):348-53.
- Camilleri á, Madsen K, Spiller R, Van Meerveld B, Verne G. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology & Motility.* 2012;24(6):503-12.
- Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic fibrosis diagnosis in newborns, children, and adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):701-14.
- Caviglia GP, Dughera F, Ribaldone DG, Rosso C, Abate ML, Pellicano R, *et al.* Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Med.* 2019;110(2):95-100.
- Chen J, Kinter M, Shank S, Cotton C, Kelley TJ, Ziady AG. Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelia leads to excess intracellular H₂O₂ and inflammatory cytokine production. *PLoS One.* 2008;3(10):3367.
- Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Model Exp Med.* 2021; 4(3):220-32
- Chen SP, Zhou B, Willis BC, Sandoval AJ, Liebler JM, Kim KJ, *et al.* Effects of transdifferentiation and EGF on claudin isoform expression in alveolar epithelial cells. *Journal of Applied Physiology.* 200598(1):322-8.
- Choi W, Yeruva S, Turner JR. Contributions of intestinal epithelial barriers to health and disease. *Experimental cell research.* 2017;358(1):71-7.
- Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2007;13(6): 529-36.
- Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011;10(2):24-8.
- Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2006;43(1):49-55.
- Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2018;24(6):574-8.

- Cox KL, Isenberg JN, Ament ME. Gastric acid hypersecretion in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1982;1(4):559-65.
- D'Souza T, Sherman-Baust CA, Poosala S, Mullin JM, Morin PJ. Age-related changes of claudin expression in mouse liver, kidney, and pancreas. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(11):1146-53.
- Dalzell AM, Freestone NS, Billington D, Heaf DP. Small intestinal permeability and oro-caecal transit time in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1990;65(6):585-8.
- Davis P. Pathophysiology of the lung disease in cystic fibrosis. *Lung biology in health and disease.* 1993;64:193-218.
- De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109(5):893-9.
- De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):662-74.
- De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, *et al.* Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros.* 2014;13(6):674-80.
- De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *La Presse Médicale.* 2017;46(6):97-108.
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, *et al.* Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61(7):627-35.
- De Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, *et al.* Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006;61(1):80-5
- De Lisle RC. Disrupted tight junctions in the small intestine of cystic fibrosis mice. *Cell Tissue Res.* 2014;355(1):131-42.
- De Winter-de Groot KM, Janssens HM, van Uum RT, Dekkers JF, Berkens G, Vonk A, *et al.* Stratifying infants with cystic fibrosis for disease severity using intestinal organoid swelling as a biomarker of CFTR function. *Eur Respir J.* 2018;52(3):1702529.
- Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2011;10(2):29-36.
- Dodge JA. Male fertility in cystic fibrosis. *Lancet.* 1995;346(8975):587-8.
- Dogru D, Çakır E, Şişmanlar T, Çobanoğlu N, Pekcan S, Cinel G, *et al.* Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(2):541-8.
- Dong Q, Randak CO, Welsh MJ. A mutation in CFTR modifies the effects of the adenylate kinase inhibitor Ap5A on channel gating. *Biophysical journal.* 2008;95(11):5178-85.

- Doring G, Conway S, Heijerman H *et al.* Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *European Respiratory Journal*. 2000;16(4):749-67.
- Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F, *et al.* Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353(14):1443-53.
- Dupont A, Heinbockel L, Brandenburg K, Hornef MW. Antimicrobial peptides and the enteric mucus layer act in concert to protect the intestinal mucosa. *Gut microbes*. 2014;5(6):761-5.
- El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, *et al.* Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1607-15.
- Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-31.
- Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, *et al.* A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229-40.
- Erdinç E. Kistik fibrozis taraması pozitif gelen yenidoğanlarda elektrolit bozukluğunun testi üzerine etkisinin araştırılması. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya 2020.
- Fakhoury K, Durie PR, Levison H, Canny GJ. Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1992;67(10):1204-6.
- Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, *et al.* Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107(1):1-13.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, *et al.* Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153(2):4-14.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, *et al.* Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181S:4-15.
- Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1096-100.
- Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. 2020;31(9):1000
- Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr*. 2006;148(2):259-64.

- FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D *et al.* High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1997;336(18):1283-9.
- Ford RP, Menzies IS, Phillips AD, Walker-Smith JA, Turner MW. Intestinal sugar permeability: relationship to diarrhoeal disease and small bowel morphology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985;4(4):568-74.
- Frase LL, Strickland AD, Kachel GW, Krejs GJ. Enhanced glucose absorption in the jejunum of patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 1985;88(2):478-84.
- Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature.* 2006;440(7083):477-83.
- Gargari G, Mantegazza G, Taverniti V, Del Bo' C, Bernardi S, Andres-Lacueva C, *et al.* Bacterial DNAemia is associated with serum zonulin levels in older subjects. *Sci Rep.* 2021;11(1):11054.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):918-51.
- Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest.* 2000;118(1):85-91.
- Giorgio V, Miele L, Principessa L, Ferretti F, Villa MP, Negro V, *et al.* Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis.* 2014;46(6):556-60.
- Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet.* 2009;126(1):51-90.
- Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis· 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-7.
- Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annual review of physiology.* 2000;62(1):467-91.
- Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2010;2(3):61.
- Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2009;124(1):3-20.
- Groves T, Robinson P, Wiley V, Fitzgerald DA. Long-term outcomes of children with intermediate sweat chloride values in infancy. *J Pediatr.* 2015;166(6):1469-74.
- Özkan HÇ, Çam H, Kasapçopur Ö, Taştan Y. Çocuklarda belirgin eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği ile ilişkili hastalıklar Orijinal Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi.* [internet] 2003; <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tpedar/issue/13218/159657>.

- Hallberg K, Grzegorzczak A, Larson G, Strandvik B. Intestinal Permeability in Cystic Fibrosis in Relation to Genotype. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 1997;25(3):290-5.
- Hangül M, Pekcan S, Köse M, Acıcan D, Şahlar TE, Erdoğan M, *et al.* The incidence of cystic fibrosis in the central region of anatolia in turkey between 2015 and 2016. *Balkan Med J.* 2019;36(3):179-83.
- Hardcastle J, Hardcastle P, Taylor C. Ion transport abnormalities in the intestine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1990; 5: 95-7.
- Hayes D Jr, Tobias JD, Mansour HM, Kirkby S, McCoy KS, Daniels CJ, *et al.* Pulmonary hypertension in cystic fibrosis with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(8):898-905.
- Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2005;4(2):3-5.
- Hiller EJ. Pathogenesis and management of aspergillosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1990; 65(4):397-8.
- Hodson M, Bush A, Bilton D. Respiratory disease: noninfectious complications. W: Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis. London, New York. 2015. 253-77 p.
- Hoilat GJ, Altowairqi AK, Ayas MF, Alhaddab NT, Alnujaidi RA, Alharbi HA, *et al.* Larazotide acetate for treatment of celiac disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(1):101782.
- Hou J. Paracellular transport in the collecting duct. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(5):424-8.
- Hou J, Gomes AS, Paul DL, Goodenough DA. Study of claudin function by RNA interference. *Journal of Biological Chemistry.* 2006;281(47):36117-23.
- Huang ZQ, Ye J, Liu J, Sun LY, Ong HH, Wei YH, *et al.* Predictive significance of claudin-3 for epithelial barrier dysfunction in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023;15(4):512-25.
- Işık Ü, Aydoğan Avşar P, Aktepe E, Doğuç DK, Kılıç F, Büyükbayram H. Serum zonulin and claudin-5 levels in children with obsessive-compulsive disorder. *Nord J Psychiatry.* 2020;74(5):346-51.
- Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, Shanthirani CS, Gokulakrishnan K, Lakshmi BS, *et al.* Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2014;388(1-2):203-10.
- Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology.* 2009;457:1227-36.

- Kaarteenaho-Wiik R, Soini Y. Claudin-1, -2, -3, -4, -5, and -7 in usual interstitial pneumonia and sarcoidosis. *J Histochem Cytochem.* 2009;57(3):187-95.
- Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2013;12(4):318-31.
- Kelly J, Al-Rammahi M, Daly K, Flanagan PK, Urs A, Cohen MC, *et al.* Alterations of mucosa-attached microbiome and epithelial cell numbers in the cystic fibrosis small intestine with implications for intestinal disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):6593.
- Kim DY, Furuta GT, Nguyen N, Inage E, Masterson JC. Epithelial Claudin Proteins and Their Role in Gastrointestinal Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(5):611-4.
- Kim JH, Heo JS, Baek KS, Kim SY, Kim JH, Baek KH, *et al.* Zonulin level, a marker of intestinal permeability, is increased in association with liver enzymes in young adolescents. *Clin Chim Acta.* 2018;481:218-24.
- Kim NY, Shin E, Byeon SJ, Hong SJ, Kang SH, Lee T, *et al.* Serum zonulin is a biomarker for severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023;15(4):526-35
- Kistik Fibrozis Derneği. Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi. [Internet] (2022); <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2022/11/UKKS-2021-raporu-2.pdf>
- Koc I, Eryurt MA. The causal relationship between consanguineous marriages and infant mortality in Turkey. *Journal of biosocial science.* 2017;49(4):536-55.
- Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, *et al.* Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2007;151(2):134-9
- Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology.* 2007;7(5-6):447-50.
- Lal-Nag M, Morin PJ. The claudins. *Genome Biol.* 2009;10(8):235.
- Lamas M, González-Mariscal L, Gutiérrez R. Presence of claudins mRNA in the brain: Selective modulation of expression by kindling epilepsy. *Molecular brain research.* 2002;104(2):250-4.
- Le Drévo MA, Benz N, Kerbiriou M, Giroux-Metges MA, Pennec JP, Trouvé P, *et al.* Annexin A5 increases the cell surface expression and the chloride channel function of the DeltaF508-cystic fibrosis transmembrane regulator. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1782(10):605-14.
- Leal T, Fajac I, Wallace HL, Lebecque P, Lebacq J, Hubert D, *et al.* Airway ion transport impacts on disease presentation and severity in cystic fibrosis. *Clin Biochem.* 2008;41(10-11):764-72

- Lee PH, Kim BG, Lee SH, Lee JH, Park SW, Kim DJ, *et al.* Alteration in claudin-4 contributes to airway inflammation and responsiveness in asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(1):25-33.
- Lingaiah S, Arffman RK, Morin-Papunen L, Tapanainen JS, Piltonen T. Markers of gastrointestinal permeability and dysbiosis in premenopausal women with PCOS: a case-control study. *BMJ open.* 2021;11(7):e045324.
- Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(1):35-49.
- Liu XC, Li LQ, Ling KR, Guo L, Hu XY, Li C. Fecal HBD-2 and claudin-3 may be potential biomarkers to predict the deterioration of necrotizing enterocolitis: A prospective study. *Front Pediatr.* 2022;10:1062798.
- Machen TE. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *American journal of physiology-cell physiology.* 2006;291(2):218-30.
- Maget A, Dalkner N, Hamm C, Bengesser SA, Fellendorf FT, Platzer M, *et al.* Sex differences in zonulin in affective disorders and associations with current mood symptoms. *J Affect Disord.* 2021;294:441-6.
- Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, *et al.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J.* 2000;16(3):464-71.
- Meddings J, Jarand J, Urbanski S, Hardin J, Gall D. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 1999;276(4):951-7.
- Michoud MC, Robert R, Hassan M, Moynihan B, Haston C, Govindaraju V, *et al.* Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance channel in human airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40(2):217-22.
- Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care.* 2009;32(9): 1626-31.
- Morin CL, Roy CC, Lasalle R, Bonin A. Small bowel mucosal dysfunction in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1976;88(2):213-6.
- Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG, *et al.* Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med.* 2008;10(12):851-68.
- Muniz LR, Knosp C, Yeretssian G. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. *Frontiers in immunology.* 2012;3:310.
- Murphy MS, Eastham EJ, Nelson R, Pearson AD, Laker MF. Intestinal permeability in Crohn's disease. *Arch Dis Child.* 1989;64(3):321-5.

- Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):Cd008649.
- O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics.* 2013;162(4):808-12.
- Okugawa T, Oshima T, Chen X, Hori K, Tomita T, Fukui H, *et al.* Down-regulation of claudin-3 is associated with proliferative potential in early gastric cancers. *Dig Dis Sci.* 2012;57(6):1562-7.
- Okuyucu M, Yalcin Kehribar D, Çapraz M, Çapraz A, Arslan M, Çelik ZB, *et al.* The relationship between COVID-19 disease severity and zonulin levels. *Cureus.* 2022;14(8):28255.
- Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr.* 2002;140(2):156-64.
- Ozçelik U, Beşbaş N, Göçmen A, Akata D, Akhan O, Özgüç M, *et al.* Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. *Turk J Pediatr.* 2004;46(1):22-7.
- Pacifico L, Bonci E, Marandola L, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. Increased circulating zonulin in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):17107-14.
- Paranjape SM, Mogayzel PJ, Jr. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 2014;35(5):194-205.
- Petit-Bertron AF, Tabary O, Corvol H, Jacquot J, Clément A, Cavaillon JM, *et al.* Circulating and airway neutrophils in cystic fibrosis display different TLR expression and responsiveness to interleukin-10. *Cytokine.* 2008;41(1):54-60.
- Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(1):3-12.
- Przybyłowski P, Nowak E, Janik L, Wasilewski G, Kozłowska S, Małyszko J. Zonulin and iron metabolism in heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2856-9.
- Qi Y, Goel R, Kim S, Richards EM, Carter CS, Pepine CJ, *et al.* Intestinal permeability biomarker zonulin is elevated in healthy aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(9):810.
- Riordan JR. CFTR function and prospects for therapy. *Annu. Rev. Biochem.* 2008;77:701-26.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245(4922):1066-73.
- Rosenberg MA, Farrell PM. Assessing the cost of cystic fibrosis diagnosis and treatment. *The Journal of pediatrics.* 2005;147(3):101-5.

- Saeki R, Kondoh M, Uchida H, Yagi K. Potency of claudin-targeting as antitumor therapy. *Molecular and Cellular Pharmacology*. 2010;2(2):47-51.
- Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, *et al*. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-56.
- Schwarzer C, Fischer H, Kim EJ, Barber KJ, Mills AD, Kurth MJ, *et al*. Oxidative stress caused by pyocyanin impairs CFTR Cl⁻ transport in human bronchial epithelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2008;45(12):1653-62.
- Scotet V, L'hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes*. 2020;11(6):589.
- Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Sands D, Stremmler N, Vavrova V, Deneuille E, *et al*. Clinical phenotype and genotype of children with borderline sweat test and abnormal nasal epithelial chloride transport. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):929-36.
- Shen Y, Tang X, Liu J, Li H, Zhao S. Pseudo-Bartter syndrome in Chinese children with cystic fibrosis: Clinical features and genotypic findings. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):3021-9.
- Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiological reviews*. 1999;79(1):23-45.
- Sismanlar T, Aslan AT, Köse M, Pekcan S, Ezgü FS, Budakoğlu İ, *et al*. Early severe anemia as the first sign of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2016;175(9):1157-63.
- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9.
- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA *et al*. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9.
- Stalvey MS, Brusko TM, Mueller C, Wasserfall CH, Schatz DA, Atkinson MA, *et al*. CFTR mutations impart elevated immune reactivity in a murine model of cystic fibrosis related diabetes. *Cytokine*. 2008;44(1):154-9.
- Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, Wasserfall CH, Campbell-Thompson ML, Theriaque DW, *et al*. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes*. 2006;55(7):1939-45.
- Stapleton D, Kerr D, Gurrin L, Sherriff J, Sly P. Height and weight fail to detect early signs of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;33(3):319-25.

- Steed E, Balda MS, Matter K. Dynamics and functions of tight junctions. *Trends Cell Biol.* 2010;20(3):142-9.
- Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, *et al.* 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. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(8):1932-8.
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue barriers.* 2016;4(4):1251384.
- Sullivan JS, Mascarenhas MR. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(2):87-93.
- Sundqvist T, Lindström F, Magnusson KE, Sköldstam L, Stjernström I, Tagesson C. Influence of fasting on intestinal permeability and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1982;11(1):33-8.
- Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J.* 2020;91(1):13357.
- Tan Y, Guan Y, Sun Y, Zheng C. Correlation of Intestinal Mucosal Healing and Tight Junction Protein Expression in Ulcerative Colitis Patients. *Am J Med Sci.* 2019;357(3):195-204.
- Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, *et al.* An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1082-93.
- Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, *et al.* Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell Host Microbe.* 2017;21(4):455-66.
- Thuijls G, de Haan JJ, Derikx JP, Daissormont I, Hadfoune M, Heineman E, *et al.* Intestinal cytoskeleton degradation precedes tight junction loss following hemorrhagic shock. *Shock.* 2009;31(2):164-9.
- Thuijls G, Derikx JP, de Haan JJ, Grootjans J, de Bruïne A, Masclee AA, *et al.* Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):14-9.
- Thuijls G, Derikx JP, van Wijck K, Zimmermann LJ, Degraeuwe PL, Mulder TL, *et al.* Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. *Ann Surg.* 2010;251(6):1174-80.
- Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS, *et al.* Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as preheptaglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(39):16799-804.

- Troisi J, Venutolo G, Terracciano C, Carri MD, Di Micco S, Landolfi A, *et al.* The therapeutic use of the zonulin inhibitor AT-1001 (Larazotide) for a variety of acute and chronic inflammatory diseases. *Curr Med Chem.* 2021;28(28):5788-807.
- Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2011;12(2):1-140.
- Turksen K, Troy T-C. Barriers built on claudins. *Journal of cell science.* 2004;117(12): 2435-47.
- Vaarala O. Leaking gut in type 1 diabetes. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(6):701-6.
- Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9):821-34.
- Veneziano D, Marceca GP, Di Bella S, Nigita G, Distefano R, Croce CM. Investigating miRNA–lncRNA interactions: computational tools and resources. *MicroRNA Target Identification: Methods and Protocols.* 2019:251-77.
- Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Fluctuation of zonulin levels in blood vs stability of antibodies. *World journal of gastroenterology.* 2017;23(31): 5669.
- Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science.* 2000;113(24):4435-40.
- Wang Z, Wang A, Gong Z, Biviano I, Liu H, Hu J. Plasma claudin-3 is associated with tumor necrosis factor-alpha-induced intestinal endotoxemia in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(4):410-6.
- Watts T, Berti I, Sapone A, Gerarduzzi T, Not T, Zielke R, *et al.* Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(8):2916-21.
- Wells J, Rosenberg M, Hoffman G, Anstead M, Farrell PM. A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2012;129(2):339-47.
- Whittaker LA, Teneback C. Atypical mycobacterial and fungal infections in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30(5):539-46.
- Wood Heickman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(5):3309.
- Wu H, Huang R, Fan J, Luo N, Yang X. Low potassium disrupt intestinal barrier and result in bacterial translocation. *J Transl Med.* 2022;20(1):309.
- Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest.* 2004;125(1):1-39.
- Yoseph BP, Klingensmith NJ, Liang Z *et al.* Mechanisms of intestinal barrier dysfunction in sepsis. *Shock.* 2016;46(1):52-9.

Zhang W, Zhang X, Zhang YH, Strokes DC, Naren AP. Lumacaftor/ivacaftor combination for cystic fibrosis patients homozygous for Phe508del-CFTR. *Drugs Today (Barc)*. 2016;52(4):229-37.