



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

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA AKCİĞER
FİBROZİSİ İLE DOLAŞIMDAKİ FİBROSİTLER
ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar ASLAN YAŞAR

KAYSERİ – 2019



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

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA AKCİĞER
FİBROZİSİ İLE DOLAŞIMDAKİ FİBROSİTLER
ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Pınar ASLAN YAŞAR

Danışman
Prof. Dr. Mehmet KÖSE

KAYSERİ-2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini bizlerle paylaşan, sabırlı, hoşgörülü ve anlayışlı davranışlarını örnek aldığım değerli tez hocam Prof. Dr. Mehmet KÖSE'ye,

Tezime olan yardım ve katkılarından dolayı Ahmet EKEN hocama, Uzm. Dr. Melih HANGÜL abime ve Uzm. Dr. Filiz KARAMAN'a,

Tez çalışmalarım sırasında her türlü desteğini hissettiğim, gece gündüz sabırla yardımcı olan canım arkadaşım Hatice Cansu KIŞ'a

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgilerini, deneyimlerini bizden esirgemeyip büyük özveri ile yetişmemizde emeği olan Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum çok değerli abilerime, ablalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anı gibi uzmanlık eğitimim boyunca da sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, her türlü özveride bulunan canlarım annem, babam, kardeşim ve eşime,

Tezimi tamamlamak için bazen ihmal etmek zorunda kaldığım, farkında olmadan da olsa bana güç ve enerji veren canlarım ikizlerim Sahra'm ve Bulut'uma

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Pınar Aslan YAŞAR

Ekim 2019, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA AKCİĞER FİBROZİSİ İLE DOLAŞIMDAKİ FİBROSİTLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KİSTİK FİBROZİS	3
2.1.1. Kistik Fibrozis Tanım ve Tarihçesi	3
2.1.2. Kistik Fibrozis Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Kistik Fibrozis Genetiği.....	4
2.1.4. Kistik Fibrozis Patogenezi.....	5
2.1.5. Kistik Fibroziste Klinik Bulgular	6
2.1.5.1. Yenidoğan Dönemi Klinik Bulgular.....	6
2.1.5.2. Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemindeki Klinik Bulgular	6
2.1.5.3. Adölesan ve Erişkin Dönemindeki Klinik Bulgular.....	7
2.1.6. Kistik Fibroziste Tanı Koydurucu Testler	8
2.1.7. Kistik Fibroziste Tedavi	9
2.1.7.1. Solunum Sistemi Bulgularına Yönelik Tedaviler.....	9
2.1.7.1.1. Antibiyotikler	10
2.1.7.1.2. Mukolitik Tedavi	10
2.1.7.1.3. Antiinflamatuvar Tedavi	10
2.1.7.1.4. Bronkodilatör Tedavi.....	10
2.1.7.1.5. Pulmoner Fizyoterapi	11
2.1.7.1.6. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi.....	11

2.1.7.1.7. Akciğer Transplantasyonu.....	11
2.1.7.2. Gastrointestinal ve Endokrin Sistem Tutulumunun Tedavisi.....	11
2.1.7.3. Yeni Tedaviler	12
2.2. DOLAŞIMDAKİ FİBROSİT	12
2.2.1. Köken ve Fenotipik Özellikler	13
2.2.2. Dolaşımdaki fibrosit Kemokinleri (CXCL12/CXCR4).....	18
2.2.3. Dolaşımdaki fibrositlerin Fonksiyonu	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	21
3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri.....	22
3.3. Sağlıklı Kontrol Grubu	22
3.4. Hastaların Pulmoner Alevlenme Kabul Edilme Kriterleri.....	22
3.5. Solunum Fonksiyon Testi	23
3.6. Akciğer Grafisi ve Bilgisayarlı Tomografi Çekimi	23
3.7. Dolaşımdaki fibrosit Tayini	24
3.7.1. Örneklerin Toplanması	24
3.7.2. Periferik Kandan Dolaşımdaki fibrosit İzolasyonu ve Hücrelerin Dondurulması	24
3.7.3. Hücrelerin Çözdürülmesi.....	24
3.7.4. Hücre Yüzey ve Hücre İçi Boyama	24
3.8. Vücut Kitle İndeksi Hesaplama	25
3.9. İstatistiksel İncelemeler	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	44
KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

ABPA	: Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
APC	: Antigen presenting cell (Antijen sunan hücre)
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
a-SMA	: Alpha-smooth muscle actin (Alfa düz kas aktin)
ATP	: Adenozin Trifosfat
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BOS	: Bonşiolitis obliterans sendromu
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CCR	:CC kemokin reseptörü
Cl	: Klor
CRP	: C-reaktif protein
DLCO	: Karbonmonoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi
DMSO	: Dimetil sülfoksit
ECM	: Ekstrasellüler matriks
ENaC	: Epitelyal sodyum kanalı
FACS	: Fluorescence-activated cell sorting (Flow sitometri boyaması)
FcyR I	: İmmünglobulin G'nin Fc fragmanı için reseptör
FEV1	: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü
FVC	: Zorlu vital kapasite
HMWHA	: Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit
HRCT	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
ICAM-1	: Hücreler arası yapışma molekülü 1
IL	: İnterlökin
ILD	: İnterstisyel akciğer hastalığı
İPF	: İdiyopatik pulmoner fibrozis
KF	: Kistik fibrozis

KFTR	: Kistik fibrozis transmembran regülatuar proteini
KOAH	: Kronik obstüktif akciğer hastalığı
LMWHA	: Düşük molekül ağırlıklı hyalüronik asit
LSP 1	: Lökosit spesifik protein-1
LTB4	: Lökotrien B4
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein 1
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
Na	: Sodyum
NIMV	: İnvazif olmayan mekanik ventilasyon
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç
OHA	: Orak hücreli anemi
PAAC	: Posteroanteior akciğer
PaO2	: Parsiyel arteriyal oksijen basıncı
PBMC	: Periferik kanda mononükleer hücre
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PBS	: Fosfat tamponlu salin
PMNL	: Polimorf nüveli lökositler
RA	: Romatoid Artrit
SAP	: Serum amiloid P
SSc	: Sistemik Skleroz
TGF	: Transforming growth factor (Dönüştürücü büyüme faktörü)
TNF	: Tümör nekrozis faktör
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Solunum fonksiyon testi yorumlanması.....	23
Tablo 2.	Vücut tartısına göre beslenme durumunun değerlendirilmesi (Gomez'e göre)	26
Tablo 3.	Kistik fibrozis, kistik fibrozis atak ve kontrol grubunun demografik özellikleri	27
Tablo 4.	Kistik fibrozis, kistik fibrozis atak ve kontrol gruplarının dolaşımdaki fibrosit sayıları	29
Tablo 5.	Kistik fibrozis, kistik fibrozis atak ve kontrol gruplarının monosit sayıları.....	30
Tablo 6.	Kistik fibrozis, kistik fibrozis atak ve kontrol gruplarının dolaşımdaki fibrosit ile monosit sayısı arasındaki korelasyonu gösteren tablo	30
Tablo 7.	Kistik fibrozis atak grubundaki hastaların ataksız dönem ve atak dönemindeki monosit sayı ve yüzdeleri.....	31
Tablo 8.	Kistik fibrozis hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı ile vücut kitle indeksleri.....	31
Tablo 9.	Kistik fibrozis hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayısı ile solunum fonksiyon testindeki FEV1 değerlerini karşılaştırılması.....	32
Tablo 10.	Kistik fibrozis hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayısı ile FVC değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 11.	Kistik fibrozis hastalarında dolaşımdaki fibrosit ile FEV1 ve FVC arasındaki korelasyonu gösteren tablo	33
Tablo 12.	Kistik fibrozis hastalarında dolaşımdaki fibrosit ile CRP ve nötrofil sayısı arasındaki korelasyonu gösteren tablo	33
Tablo 13.	Kistik fibrozis grubundaki hastalarının akciğer grafisi etkilenmeleri ile dolaşımdaki fibrosit sayılarının karşılaştırılması	35

Tablo 14. Kistik fibrozis hastalarının bilgisayarlı tomografisindeki etkilenmeleri ile dolaşımdaki fibrosit sayılarının karşılaştırılması	35
Tablo 15. Kistik fibrozis hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayısı ile psödomonas enfeksiyonu durumunun karşılaştırılması	36



ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** KFTR proteini ile oluşturan klor kanalının yapısı 4
- Şekil 2.** Mikroskopi altında kültürlenmiş dolaşımdaki fibrositlerin morfolojisi; 5 × büyütme 15
- Şekil 3.** Mikroskopi altında kültürlenmiş fibroblastların morfolojisi; 10 × büyütme . 16
- Şekil 4.** İnsan dolaşımdaki fibrositleriyle ilişkili belirteçler 17
- Şekil 5.** Kemik iliğinden fibroblast ve diğer ilgili hücrelerin üretilmesi..... 20
- Şekil 6.** Kistik fibrozis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda bulunan gönüllülerin kanlarında bulunan CD 45+ kollojen 1+ hücrelerin miktarının akış sitometri analiz basamakları. (örnek kapılama stratejisi) 28

GRAFİKLER LİSTESİ

- Grafik 1.** Kistik fibrozis, kistik fibrozis atak ve kontrol grubunun akış sitometri ile ölçülen dolaşımdaki fibrosit sayı ve yüzdesinin bar grafiği ile kantifiye edilmesi 29
- Grafik 2.** Kistik fibrozis hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayı ve yüzdesinin atak sırasında azaldığını gösteren bar grafik 29
- Grafik 3.** Kistik fibrozis atak grubunda CRP ve dolaşımdaki fibrosit sayısı arasındaki korelasyonu gösteren saçılım grafiği. 34



ÖZET

Amaç: Kistik fibrozis (KF) hastalarında akciğer fibrozis derecesi ile bu hastaların periferik kanlarından elde edilen dolaşımdaki fibrosit düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışma grubunu Mayıs 2018 – Haziran 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesinde KF tanısı almış 39 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen tüm deneklerden normal zamanda ve çalışma süresi boyunca atak geçiren hastalardan atak döneminde periferik kandan dolaşımdaki fibrosit düzeyi bakıldı. Çalışmaya dahil edilen kişiler KF, KF atak ve sağlıklı kontrol grubu olarak 3 farklı gruba ayrılarak dolaşımdaki fibrosit düzeyi karşılaştırıldı. Hastaların solunum fonksiyon testleri (SFT), posteroanterior akciğer (PAAC) grafileri ve akciğer yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT)'leri değerlendirilerek birbirleriyle kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya KF grubundan 39, KF atak grubundan 8, kontrol grubundan 20 birey alındı. KF hastalarında dolaşımdaki fibrosit sayısı atak ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (atak için $p=0.007$, kontrol grubu için $p=0.010$). KF atak grubu ve kontrol grubundaki kişilerin dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p=0.508$). KF hastalarının vücut kitle indeksi (VKİ) ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.351$). KF hastalarında SFT'deki birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında korelasyon saptanmadı (FEV 1 için $p=0.381$, $r=0.104$, FVC için $p=0.284$, $r=0.094$). KF hastalarında C-reaktif protein (CRP) ve nötrofil değerleri ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (CRP için $r=0.0828$, $p>0.05$ nötrofil için $r=-0.1131$, $p>0.05$). KF atak grubunda nötrofil sayısı ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0.2548$, $p>0.05$). KF atak hastalarında CRP ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında ise pozitif yönde güçlü anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0.872$, $p=0.005$). KF grubundaki hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı ile psödomonas enfeksiyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.644$). KF hastalarında dolaşımdaki fibrosit sayısı ile akciğer grafisi

bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.525$).KF grubunda HRCT'de etkilenme tespit edilenlerin kanlarındaki dolaşımdaki fibrosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.044$).

Sonuç: Bu çalışma KF hastalarındaki dolaşımdaki fibrosit düzeyi ile ilişkili ilk çalışmadır. KF hastalarında periferik kanda dolaşımdaki fibrosit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır. Ayrıca bu hastalarda en önemli klinik belirteç olan HRCT'de kötüleşme arttıkça dolaşımdaki fibrosit sayısı da artmaktadır. Ancak beklenmedik şekilde hastaların atak döneminde dolaşımdaki fibrosit sayısı azalmıştır. Dolaşımdaki fibrositler ile ilgili literatürde kısıtlı çalışmalar mevcut olup yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kistik fibrozis, dolaşımdaki fibrosit, solunum fonksiyon testi, vücut kitle indeksi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between the degree of lung fibrosis and the level of fibrocytes obtained from peripheral blood in patients with cystic fibrosis (CF).

Materials and methods: The study group consisted of 39 patients diagnosed with CF and 20 healthy control groups in the pediatric pulmonology unit of Erciyes University Medical Faculty Hospital between May 2018 - June 2019. In all subjects included in the study, the levels of fibrocytes from the peripheral blood were measured from the patients who had attacks during the study period and during normal periods. The participants were divided into three groups as CF, CF attack and healthy control group. Pulmonary function tests, posteroanterior lung (PAAC) radiographs and high resolution computerized tomography (HRCT) of the patients were evaluated and compared with each other.

Results: 39 patients with CF, 8 patients with CF attack group and 20 patients with control group were included in the study. The number of fibrocytes was significantly higher in CF patients compared to the attack and control groups ($p = 0.007$ for the attack and $p = 0.010$ for the control group). There was no significant difference in the number of fibrocytes between CF attack group and control group ($p = 0.508$). There was no statistically significant difference between the body mass index (BMI) and the number of fibrocytes in cystic fibrosis patients ($p = 0.351$). There was no correlation between the number of fibrocytes and forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and forced vital capacity (FVC) values in the pulmonary function test in cystic fibrosis patients ($p = 0.381$, $r = 0.104$ for FEV1; $p = 0.284$, $r = 0.094$ for FVC). There was no significant correlation between CRP and neutrophil values and fibrocytes in patients with CF ($r = 0.0828$, $p=0.616$ for CRP; $r = -0.1131$, $p=0.493$ for neutrophil). There was no significant correlation between neutrophil count and fibrocytes in CF attack group ($r = 0.2548$, $p=0.543$). There was a strong positive correlation between CRP and fibrocytes in patients with CF ($r = 0.872$, $p = 0.005$). There was no statistically significant difference between the number of fibrocytes and pseudomonas infection in the CF group ($p = 0.644$). There was no statistically significant difference between the

number of fibrocytes and the chest X-ray findings in patients with CF ($p = 0.525$). The number of fibrocytes in the blood of HRCT affected patients was found to be significantly higher in patients with CF ($p = 0.044$).

Conclusion: This is the first study related to fibrocytes in CF patients. In patients with CF, the level of fibrocytes in peripheral blood significantly increased compared to the control group. In addition, the number of fibrocytes increases during the worsening of HRCT, which is the most important clinical marker in these patients. However, unexpectedly, the number of fibrocytes decreased during the attack period of the patients. There are limited studies in the literature about circulating fibrocytes and further studies are needed.

Key words: Cystic fibrosis, fibrocytes, pulmonary function test, body mass index

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kistik fibrozis (KF) ; beyaz ırkta daha sık görülen genetik bir hastalıktır. Hastalığın kalıtım modeli otozomal resesiftir. KF geni 7. kromozomun q22-31 bölgesindedir. KF'nin en sık görülen mutasyonu F508del'dir (1). KF, epitel hücresi membranındaki kistik fibrozis transmembran regülatuar proteini (KFTR) adlı klor kanalının defekti sonucunda ortaya çıkar (2). KFTR proteinindeki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında iyon transportunun bozulmasına neden olur (3-4). KF insidansı dünya çapında değişmekle birlikte Türkiye'deki sıklığı 3400 canlı doğumda 1'dir (1).

Dolaşımdaki fibrositler; ilk kez 1994 yılında tanımlanmış kemik iliği kaynaklı iğ şeklinde mezenkimal progenitor hücrelerdir. Fibrozisle giden hastalıklarda periferik kanda ve etkilenen dokuda dolaşımdaki fibrosit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (5). Dolaşımdaki fibrositler inflamasyon veya doku hasarına göç eder ve olgun fibrosit olarak sınıflandırılan iğ şeklinde fibroblast benzeri hücrelere dönüşür. Ekstrasellüler matrikste eritrosit olmayan hücrelerin % 0.1-0.5'ini oluştururlar (6). CD 34 gibi hematopoetik yüzey belirteçleri, CD 45 gibi lökosit yüzey belirteçleri, kollojen 1, alfa düz kas aktin (a-SMA) gibi özgül belirtçleri ifade ederler (7). Normal yara iyileşmesi ve fibrotik progresyon bağlamında, dolaşımdaki fibrositler selektif olarak hasar alanlarına

göç edebilir ve hücre dışı matriks birikimi alanları içinde fibroblast benzeri hücelere farklılaşabilir (8,9).

Literatürde pulmoner fibrozis ile giden hastalıklarda dolaşımdaki fibrosit düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (5). Bu bilgilerden yola çıkarak KF hastalarının akciğerlerindeki fibrozis derecesi ile periferik kanlarından elde edilen dolaşımdaki fibrosit düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. KİSTİK FİBROZİS

2.1.1. Kistik Fibrozis Tanım ve Tarihçesi

Kistik fibrozis kronik, ilerleyici, hayatı tehdit eden, otozomal resesif kalıtmıli genetik bir hastalıktır (10).

Kistik fibrozis hastalığında temel sorun; ter bezleri, tükürük bezleri, trakeobronşiyal epitel, barsak ve pankreasa ait ekzokrin bezlerde anormal sekresyon oluşumudur (10).

“Kistik fibrozis” terimi ilk kez 1930 yılında kullanılmaya başlanmıştır. 1959’da Gibson ve Cooke, KF tanısı için pilokarpın iyontoforez yöntemiyle terde elektrolit düzeyinin ölçümünü bulmuştur (11). 1985’te Tsui ve arkadaşları, KF’e neden olan mutasyonun bulunduğu genin 7. kromozomda bulunduğunu açıklamıştır (12). 1989’da ise Kerem ve ark.ları bu geni "*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*" olarak isimlendirmiştir (13).

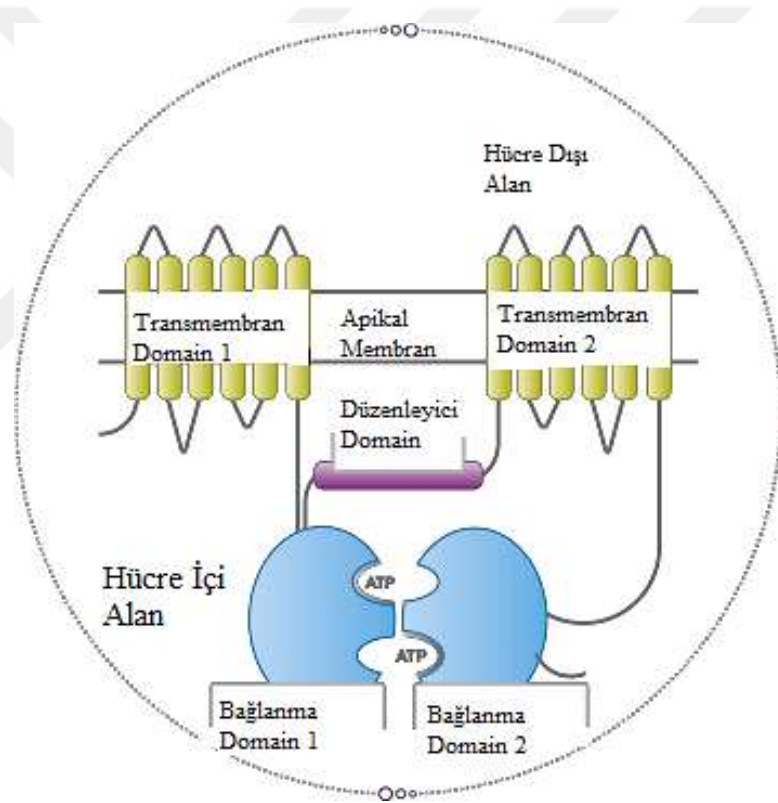
2.1.2. Kistik Fibrozis Epidemiyolojisi

Kistik fibrozis insidansı coğrafi bölgelere ve ırklara göre farklılık göstermektedir. Genellikle beyaz ırkta görülür. Hastalığın görülme sıklığı yayınlara göre değişmekle

birlikte ortalama 1/2.000-3.500, taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmektedir (14). Ülkemizde KF görülme sıklığı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte İç Anadolu bölgesindeki sıklığı 3400 canlı doğumda 1 olarak bulunmuştur (1).

2.1.3. Kistik Fibrozis Genetiği

Kistik fibrozis geni, 7. kromozomun q22-31 bölgesinde bulunur ve KFTR isimli 1480 aminoasitlik proteini sentezler (15). KFTR; iki transmembran domaini, iki nükleotit bağlanma domaini ve bir düzenleyici R domaini olmak üzere toplam beş domainden oluşmaktadır (**Şekil 1**) (15).



Şekil 1.KFTR proteini ile oluşturulan klor kanalının yapısı

Kistik fibrozis transmembran regülatuar proteini Adenozin Trifosfat (ATP) -Binding Cassette (ABC) transporter ailesinin üyesidir (16). Bu protein, solunum yolu epitel hücre membranında başta klor (Cl) kanalı olmak üzere çeşitli iyonların transportunu düzenlemektedir. KFTR, nükleotid bölgesine ATP bağlanması sonrası hidrolize olur ve R domaini fosforlanarak kanalın açılıp kapanması sağlar.

Kistik fibrozis transmembran regülatuar proteini havayolu epiteli, ter bezleri, submukozal bezler, karaciğer, pankreas ve üreme organları gibi birçok hücre tipinde bulunur. Akciğerler ve gastrointestinal sistem en çok etkilenmektedir (17).

2.1.4. Kistik Fibrozis Patogenezi

Kistik fibrozis transmembran regülatuar proteini akciğer, pankreas, ter bezleri ve bağırsak gibi ekzokrin epitelde iyon transportunda görevlidir, anyonların membranların yüzeylerinde hareket edebildiği bir kanal oluşturur. Bu kanal başta Cl kanalı olmakla birlikte epitelyal sodyum kanalları (ENaC) üzerine de etkisi vardır (18). KFTR ayrıca ATP kanallarını düzenlemede, hücre içi vezikül transportunda, kalsiyum ile aktive olan endojen Cl kanallarını inhibe etmede ve hücre içi organellerin asidifikasyonunda da rol almaktadır (19).

Kistik fibroziste morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarıdır (20). Bu nedenle akciğer tutulumu hastaların klinik ağırlığını, yaşam süresini ve kalitesini belirleyen ana unsurdur.

Kistik fibroziste akciğer tutulumu ile ilgili çeşitli hipotezler mevcuttur (21). Bunlardan en yaygın olanı “düşük hacim hipotezi”dir (22). Bu hipoteze göre, KFTR fonksiyonundaki bozukluktan dolayı Na Emilimi artar ve Cl sekresyonu bozulur. Dehidratasyona sekonder mukus stazı oluşur. Aynı zamanda epitelyal büyüme faktörüne bağlı mukus hipersekresyonu görülür. Ardından kronik bakteriyel enfeksiyonlar gelişir (20,22,23).

Enfeksiyon olmasa bile KF’li olguların bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında inflamatuvar sitokinlerden interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa artarken, anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10, lipoksin ve doksahexaenoik asit düzeyleri azalır ve ortaya çıkan bu inflamasyon nedeniyle doku hasarı oluşur (24-26). TNF alfa artışı ile FEV1 ters orantılıdır (27). KF’li olguların solunum yollarında bakteriyel patojen ile teması sonrası IL-8 ve lökotrien B₄’ün artmış etkisiyle polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) bölgeye göçü olur (28). Bu göç eden PMNL’ler, hem yapısal hem de fonksiyonel olarak farklı oldukları için yeterli fagositöz

gerçekleştiremezler. Bölgedeki PMNL'lerin yıkıma uğraması sonucu serin proteaz gibi medyatörler ortaya çıkar ve bunun sonucunda akciğer hasarı meydana gelir (28-30).

2.1.5. Kistik Fibroziste Klinik Bulgular

Kistik fibroziste klinik bulgular; mutasyon tipi, tutulan organ, tanı yaşı ve gelişen komplikasyonlara göre değişkenlik gösterir.

2.1.5.1. Yenidoğan Dönemi Klinik Bulgular

Yenidoğan döneminde akciğerde bulguları henüz ortaya çıkmamakla birlikte, enfeksiyon gelişimine bağlı olarak; öksürük, takipne, solunum sıkıntısı, retraksiyon olabilir. Akciğer grafisinde; atelektazi, havalanma artışı ve pnömoni bulguları saptanabilir (31-33).

Mekonyum ileusu en erken bulgudur ve olguların %10-18'inde görülür (31,32). Olgularda klinik olarak; batın distansiyonu, ileus, kusma ve beslenememe görülebilir. İntestinal perforasyon, peritonit, atrezi gibi komplikasyonlar gelişebilir. Mekonyum ileusu ile doğan tüm bebekler KF açısından araştırılmalıdır.

Pankreatik yetmezlik doğumda bulgu verebildiği gibi ilerleyen dönemde de ortaya çıkabilir. Ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlı olarak yağlı, kötü kokulu ve fazla miktarda dışkılama ve kilo alamama şikayeti olur (34).

Koyulaşmış safranin ekstrahepatik safra kanallarında tıkanması ve intrahepatik safra stazına sekonder olarak uzamış sarılık, hepatomegali ve splenomegali gelişebilir ve bu durum hastaların %0,7'sinde görülür (35). Ayrıca neonatal kolestazis saptanan tüm olgularda KF araştırılmalıdır (36,37).

2.1.5.2. Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemindeki Klinik Bulgular

KF hastalarında kronik sinüzit ve nazal polip üst solunum yolu ile ilgili en önemli iki patolojidir (31,32). Olguların yaklaşık yarısında bu bulgulara rastlanabilir, bu nedenle nazal polip saptanan tüm hastalarda ter testi yapılmalıdır. Morfolojik olarak

incelendiğinde KF olmayan hastalarınkinden farklı olmadığı, silier fonksiyonun normal olduğu ve kansere neden olmadığı görülmüştür (38-42). Frontal ve sfenoidal sinüslerin aplazik veya hipoplazik olması sık görülen bir bulgudur (41). Mukosel varlığı çocuklarda nadir olmakla birlikte mutlaka KF’i akla getirmelidir. KF de sıklıkla pansinüzit görülür (39-41).

Akciğer tutulumu sık olmakla birlikte yaşam kalite ve süresini de belirlemektedir (43). Öksürük sık görülür, başlangıçta kuru iken giderek prodüktif bir karakter kazanır. Balgamlı öksürük sabahları, aktivite sonrası sık görülür ve pürülandır. Genellikle başvuru nedeni erken yaşta düzelmeyen tekrar eden vizing atakları, öksürük, pnömoni gibi şikayetlerdir. Uzamış, tekrarlayan pnömoni, bronşiyolit, bronşit, bronşektazi, atelektazi, dirençli astımı olan hastalarda KF düşünülmelidir. Akciğer grafisinde hava hapsi ve bronş duvarlarında kalınlaşma erken bulgulardır Akciğer enfeksiyonlarının sayısı ve şiddeti arttıkça çomak parmak, kor pulmonale, atelektazi, solunum yetmezliği, bronşektazi gibi bulgular da tabloya eklenir. KF’te akciğer tutulumunun önemli bir özelliği de özel patojenlerle kolonizasyon ya da enfeksiyon oluşumudur. Bu mikroorganizmalar akciğerlerde kolonize olup, kronik dönemde hasar yaratabilir ya da zaman zaman akut pulmoner alevlenme bulgularına neden olabilirler(43-45).

Akciğer hasarında, kronik inflamasyon ve enfeksiyonlar temel rol oynar (70). Olgularda, erken yaşlarda en sık Staphylococcus Aureus ve Haemophilus İnfluenza ile, ilerleyen dönemde Pseudomonas Aeruginosa ile enfeksiyon gelişmektedir. Başlangıçta Pseudomonas Aeruginosa geçici kolonizasyon oluşurken, yeterli tedavi edilmeyen olgularda aljinat örtü oluşarak antibiyotiklere dirençli mukoid koloniler oluşur (46,47).

2.1.5.3. Adölesan ve Erişkin Dönemindeki Klinik Bulgular

Kistik fibrozis hastalarının %5-10’u, adölesan ve erişkin dönemde tanı alır (75). Aynı zamanda erken tanı alan KF’li olguların, yeni tedavi yöntemleriyle yaşam sürelerinin uzaması sayesinde, erişkin yaşta olgularla da karşılaşılmaktadır.

Kronik öksürük, tekrarlayan pnömoni, tekrarlayan sinüzit, pansinüzit ve nazal polipler sık görülür. Olguların %1-15’inde allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) görülür. ABPA varlığında KF araştırılmalıdır (48).

Diffüz bronşiektazisi olan erişkinler üzerinde yapılan etiyolojik araştırmalarda, KF oranı %7 bulunmuştur ve bu olguların büyük kısmı KF tanısı alıncaya kadar astım, kronik bronşit ve/veya bronşiektazi gibi tanılarla takip edilmiş (49).

Erişkinlerde bronşektazi, infertilite ve pankreatit atakları saptanan olgularda KF araştırılmalıdır (50).

2.1.6. Kistik Fibroziste Tanı Koydurucu Testler

Kistik fibrozis tanısında; ter testi, gen mutasyon analizi, nazal potansiyel farkı ölçümü ve immunoreaktif tripsin testi gibi laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır.

Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2008 yılında bir uzlaşı raporu yayınlayarak KF tanı kriterlerini bildirmiştir (51). Ülkemizde ise, Türk Toraks Derneği bu konuda güncel çalışmalar yapmaktadır (52).

1-Klinik bulguları olan olgularda eğer kantitatif analiz ile ter testi 60 mmol/L ve üzeri ise KF tanısı konulur. Mutasyon analizinde iki alelde KF'e neden olan mutasyon saptanmazsa ter testi tekrar edilir. İki ter testi pozitif olan veya bir testi pozitif olup mutasyon analizinde iki alelde KF'e neden mutasyon saptanan olgular KF tanısı alır.

2-Ter testinde ara değer (6 aylıktan küçük bebeklerde 30-59 mmol/L, 6 aylıktan büyük çocuklarda 40-59 mmol/L) saptanan olgularda ayrıntılı *KFTR* gen analizi önerilir:

a-İki KF'e neden olan mutasyon saptanırsa KF tanısı konur.

b-Kistik fibrozise neden olabilecek mutasyon saptanmaz veya tek bir mutasyon saptanır ise ve *KFTR* ile ilişkili hastalık düşündüren klinik bulgu varsa, "KF ile İlişkili Hastalık" tanısı konabilir. Olgular; kronik öksürük, balgam, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, bronşiektazi, atelektazi, nazal polip, pansinüzit, çomak parmak, mekonyum ileusu, rektal prolapsus, distal intestinal obstruksiyon sendromu, pankreatit, uzamış sarılık, fokal biliyer siroz, gelişme geriliği, hipoproteinemi, yağda eriyen vitamin eksiklikleri, erkeklerde azospermi gibi klinik bulgular aşışından değerlendirilir. Ekzokrin pankreas fonksiyon testi, nazal potansiyel farkı ölçümü, balgamda *Pseudomonas Aeruginosa* aşışından kültür örnekleri alınması gibi testler yapılmalıdır (51).

3- Altı aydan büyük çocuklarda, ter testi sonucu <39 mmol/L ise bu olguda KF hastalığı olma olasılığı düşüktür.

4- Yenidoğan taraması pozitif gelen bebeklere, ter testi yapılmalıdır. Sonuçta Cl ölçümü 60 mmol/L ve üzeri saptanırsa tanı kesinleşir. Olası yanlışlıkları ortadan kaldırmak açısından KFTR mutasyon analizi önerilmektedir. İki mutasyon bulunamadıysa, ter testi tekrar edilerek tanı kesinleştirilmelidir. Ter testinde Cl, 29 mmol/L ve altında bulunan infantlarda, KF ön planda düşünülmez. Yenidoğan tarama testi pozitif ancak ter testi şüpheli aralıkta olan (30- 59 mmol/L) bebeklere KFTR gen analizi yapılmalıdır. İki mutasyon varlığında, KF tanısı kesinleşir.

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini gen mutasyonu yoksa veya tek mutasyon varsa, KF tanısı kesin olarak konamaz. Bu bebekler, KF için artmış risk taşırlar ve takip edilmelidirler. 2 aylık olduğunda, olgu KF açısından tekrar değerlendirilmeli ve ter testi 2- 6 aylıkken tekrar edilmelidir. Eğer tanıyı destekleyen kanıtlar varsa KF teşhisi konur (53,54).

2.1.7. Kistik Fibroziste Tedavi

Kistik fibroziste tedaviler; inhaler tedaviler, mukolitikler, anti-inflamatuvar tedaviler, solunum fizyoterapisi, pankreatik enzim replasmanıdır.

2.1.7.1. Solunum Sistemi Bulgularına Yönelik Tedaviler

Kistik fibroziste en sık tutulan, mortalite ve morbiditeyi en çok etkileyen organ akciğerler olduğu için, solunum sistemine yönelik tedaviler son derece önemlidir. Bu tedaviler; inhaler tedaviler, çeşitli mukolitik ajanlar, antibiyotikler, anti-inflamatuvar ajanlar, fizik tedavi ve gerektiğinde invazif olmayan mekanik ventilasyon (NIMV) uygulamasıdır (55,56).

2.1.7.1.1. Antibiyotikler

Kistik fibroziste, akut alevlenme ve kronik kolonizasyonda antibiyotik tedavisi genellikle balgam kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın kültür ve antibiyotik duyarlılığı sonuçlarına göre düzenlenir (56,57).

Tedavi süresi; semptomların ve solunum fonksiyon testi (SFT) bulgularının düzelmesi, patojen mikroorganizmanın baskılanmasını ve dirençli suşların ortaya çıkmasını engelleyecek şekilde planlanmalı ve hafif pulmoner alevlenmede bu süre en az 10 gün, daha ağır olanlarda ise en az üç hafta olmalıdır (58).

2.1.7.1.2. Mukolitik Tedavi

Kistik fibroziste, dornaz alfa (Rekombinan İnsan DNaz), inhaler mannitol ve hipertonic salin mukolitik ajan olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ile balgam akışkanlığı artırılarak atılması kolaylaştırılır.

2.1.7.1.3. Antiinflamatuvar Tedavi

Kistik fibrozisli olgularda, enfeksiyonlar ve koyu hava yolu sekresyonları nedeniyle yoğun nötrofilik inflamasyon oluşmaktadır. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), 6 yaş üstü ve FEV1 değeri %60 üzeri olan olgularda önerilmekle birlikte, bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (51,54,59).

Astım ve ABPA olmayan KF'li olgularda, akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmek ve alevlenmeleri azaltmak amacı ile oral kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir. Oral kortikosteroid kullanımı, büyüme geriliği, glukoz intoleransı, osteoporoz ve katarakt gibi yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir (60). İn hale kortikosteroid kullanımı da, astım olmayan KF'li olgularda akciğer fonksiyonlarını iyileştirmek ya da alevlenmeleri azaltmak amacı ile önerilmemektedir (61).

2.1.7.1.4. Bronkodilatör Tedavi

KF'li hastalarda uzun süreli beta-2 agonist kullanımı SFT'de düzelmeye sağlamaktadır. Kısa süreli ve aralıklı beta-2 agonist kullanımı bronkodilatör etkisinin yanında

mukosilyer klirensi arttırıcı etkisi de vardır. Ancak; sürekli ve uzun süreli kullanımlarının faydalı olduğu konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (62).

2.1.7.1.5. Pulmoner Fizyoterapi

Kistik fibrozis’li hastalarda tedavinin önemli bir parçası olan fizyoterapi; aşırı bronşiyal sekresyon, nefes darlığı, göğüs duvarı gerginliği ve azalan egzersiz toleransının tedavisinde yardımcı olur.

2.1.7.1.6. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi

Kistik fibrozisli hastalarda NIMV alveolar ventilasyonu arttırır, uyanıklıkta ve uykuda akut pulmoner alevlenmeler sırasında gaz değişimini iyileştirir, solunum kası performansını ve egzersiz toleransını arttırır (62). Bazı merkezlerde transplantasyon listesine alınan hastalara rutin olarak NIMV başlanmaktadır (63).

2.1.7.1.7. Akciğer Transplantasyonu

Terminal dönem akciğer hastalığı olan KF’li olgular için, yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik bir tedavi yaklaşımıdır. Olgunun FEV1 değeri %30’un altında ise veya FEV1’de hızlı düşüş, dirençli ve/veya tekrarlayan pnömotoraks, kontrol altına alınamayan tekrarlayan hemoptizileri varlığında olgu transplantasyon açısından değerlendirilmelidir (50,64).

Kistik fibroziste çift akciğer nakli önerilmekle birlikte, transplantasyon sonrası en sık mortalite nedeni ilk yılda enfeksiyonlar ve sonraki yıllarda bronşiolitis obliteranstır (62).

2.1.7.2. Gastrointestinal ve Endokrin Sistem Tutulumunun Tedavisi

Tedavide pankreatik enzimleri içeren preparatlar kullanılır. Proteaz, amilaz ve lipazdan oluşan bu kapsüller, gaitanın normal kıvamda olmasını sağlar. Olgulara yüksek kalorili beslenme önerilir ve özellikle yağda eriyen vitaminler (A, D, E ve K vitaminleri) düzenli olarak verilmelidir (65,66).

2.1.7.3.Yeni Tedaviler

Klor kanalını aktive eden ajanlar, sodyum (Na) kanalını bloke eden ajanlar ve kurkumin gibi KFTR'yi düzeltmeye yarayan ajanlarla ilgili çalışmalar ise devam etmektedir. Ancak vektörler ve katyonik lipidlerle yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilememiştir (66,67). Bu çalışmalarda ivacaftor, lumacaftor ve ataluren tedavileri ön plana çıkmaktadır (68,69). İvacaftor, plazma membranında varolan ancak işlev bozuk olan KFTR kanallarının çalışmasını artırır (68). Bir çalışmada *G551D* mutasyonu taşıyan bireylerde ter testi, tartıda anlamlı düzelme gözlenmiştir (69). Altı yaş üzerinde *G551D* mutasyonu taşıyan bireylerde klinik iyileştirme sağlandığını gösteren başka bir çalışmada, *F508del* mutasyonu olanlarda iyileşmeyi destekleyici kanıt bulunamamıştır (70). Başka bir çalışmada, Sınıf IV mutasyonu olan bireylerde radyolojik değişikliklerde iyileşme, spirometrinin normale dönmesi gözlenmiştir (63). Lumacaftor, *F508del* mutasyonu olanlarda KFTR'nin membrana taşınmasını sağlar (71). *F508del* homozigot mutasyonu olanlarda, Lumacaftor ve İvacaftor tedavisi FEV1 de %2,6-4 artış, alevlenme sıklığında %20 azalma, tartı alımında anlamlı artış gözlenmiştir (72). Ataluren protein ekspresyonunu artırdığını gösteren çalışmalar devam etmektedir (73).

Genel olarak birçok kronik hastalıkta yaklaşık %30 oranında; KF'de ise %50'nin altında tedavi uyumu saptandığını bildiren araştırmalar bulunmaktadır (74,75). Tedaviye uyumun iyi olmaması, akut alevlenme sıklığı ve hastane yatışlarında artışla ve yaşam süresinin daha kısa olması ile ilişkili bulunmuştur (76).

2.2. DOLAŞIMDAKİ FİBROSİT

Kemik iliği; hematopoetik kök hücreler, mezenkimal kök hücreler, endotelial progenitör hücreler ve dolaşımdaki fibrositler dahil olmak üzere çok sayıda farklı kök veya progenitör hücre içerir. Hematopoetik kök hücrelerin yanı sıra diğer progenitör hücrelerin, kan hücrelerine hematopoez desteği, neovaskülarizasyon ve doku rejenerasyonu veya yara iyileşmesi sürecinde yer alabileceği öne sürülmüştür (77-79). Dolaşımdaki fibrositler, son zamanlarda giderek artan bir şekilde araştırılan dolaşımda bulunan ve esas olarak vimentin, kollajen tip 1 ve kollajen tip 3 gibi hücre dışı matriks bileşenlerini üretmek için işlev gören kemik iliğinden köken alan hem lenfositlerin hem

de fibroblastların özelliklerine sahip progenitör hücrelerdir. Dolaşımdaki fibrositler ilk olarak bir hayvan modelinde doku rejenerasyonu ile ilgili in vivo bir çalışmada tanımlandı ve hücre dışı matriks üretimi ile birlikte hematopoetik ve progenitör hücre belirteçleri (CD34, CD45) ifade etmesi ile tanımlandı (6). Ek olarak dolaşımdaki fibrositler, kemokin reseptörleri ve adezyon molekülleri içeren bir dizi başka hücre markerlarını da ifade ederler (5,80). Dolaşımdaki fibrositler, ekstrasellüler matriks proteinlerini üreterek (yani kollajen I ve kollajen III) ve matriks metaloproteinazlarını salgılayarak doku remodellingine katılırlar (81). Üstelik dolaşımdaki fibrositler, doku çevresindeki önemli otokrin ve parakrin sinyallerine katkıda bulunan önemli bir hücresel inflamatuvar sitokin, kemokin ve büyüme faktörü kaynağıdır (80,81). Spesifik kemokin reseptörü / kemokin ligand biyolojik eksenleri, fibrotik cevabın ilerlemesine katkıda bulunabilecek doku hasar ve onarım bölgelerine dolaşımdaki fibrositlerin alınması için kritiktir (81).

Mezenkimal kök hücrelerin özellikleri nedeniyle dolaşımdaki fibrositler; adipositler, osteoblastlar ve kondrositler dahil fibroblastlar ve miyofibroblastlar gibi birkaç hücre türüne farklılaşabilmektedir. Bu hücrelerin işlevinin fibrozis, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve bazı immünolojik hastalıkları içeren çeşitli patolojik süreçlerde yer aldığı gösterilmiştir (7,8).

2.2.1. Köken ve Fenotipik Özellikler

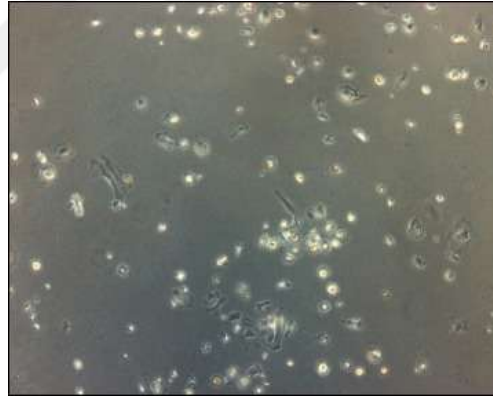
Fibroblast terimini lökosit, trombosit ve eritrosit ile birleştiren dolaşımdaki fibrosit terimi, kollajen üreten ve aynı zamanda hematopoietik marker CD34'ü ifade eden periferik dolaşımdaki fibroblast progenitörüne yönelik olarak kullanılmıştır (82). Fibrozis ve inflamasyon gibi çeşitli patogenezlere yer alan dolaşımdaki fibrositlere yönelik çeşitli çalışmalar olduğundan, dolaşımdaki fibrositlerin kökenine dair farklı görüşler ortaya çıkmıştır. İlk kez 1994 yılında Bucala ve arkadaşları kollajen 1, CD34 ve CD45 ifade eden iğ şeklindeki yapışkan hücrelerin alt popülasyonunu tanımladılar (7). Bu hücrelere, inflamasyondaki tüm hücre popülasyonunun yaklaşık %10'unu temsil eden “dolaşımdaki fibrositler” adını verdiler (6).

Dolaşımdaki fibrositler dolaşımdaki eritrosit olmayan hücrelerin %0.1-0.5'ini oluşturur ve periferik kan monositlerinden izole edilir (6,81). Tarihsel olarak, dolaşımdaki

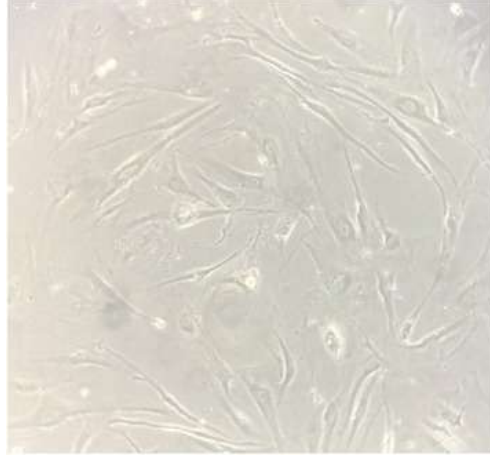
fibrositlerin periferik kanda bir tür monosit olduğuna inanılıyordu. Bununla birlikte, ortaya çıkan kanıtlar dolaşımdaki fibrositlerin başlangıçta monositlerden türetilmesinin daha muhtemel olduğunu göstermektedir (83-85). Tahmin edilen monosit orijinleri, CD11b ve CD11c'nin ifade etmesi ile kanıtlanmıştır. İlginç bir şekilde, karışık bir progenitör popülasyonundan oluşan monositler, dokulara girmeden önce, farklı monosit alt türlerine ilk farklılaşmadan sonra inflamasyon olmadığında dokudaki makrofaj ve dendritik hücre popülasyonlarını oluşturmaktadır. Bununla birlikte, inflamasyon sırasında, bir monosit popülasyonu doğrudan, inflamasyon olan bölgelere, ağırlıklı olarak bir CC kemokin reseptörü (CCR)-2 aracılı sinyal yolu yoluyla göç eder ve inflamasyon ve doku onarımında rolü olan dolaşımdaki fibrositlere farklılaşır (86,87). Dolaşımdaki fibrositlerin farklılaşma sürecinde yer alan birkaç ayrı düzenleyici vardır. Bir hayvan araştırması, dolaşımdaki fibrositlerin farklılaşmasının, kritik olarak, dolaşımdaki fibrositlerin gelişiminin desteklenip desteklenmediğini belirleyen CD4+ T hücrelerine ve T hücre aktivasyonuna bağlı olduğunu ortaya koydu (88). Sırasıyla Th1 ve Th2 hücreleri tarafından üretilen sitokinler (örneğin IL -4, IL-13, IL-2 ve TNF), dolaşımdaki fibrositleri inhibe veya aktive eder (89,90). Bazı periferik kan monositleri 5 gün içinde dolaşımdaki fibrositlere farklılaşır ve bu farklılaşma muhtemelen immünglobulin G'nin Fc fragmanı için reseptör (FcγR I) ile etkileşimi sayesinde kan plazma proteini serum amiloid P (SAP) tarafından inhibe edilir (84-91). Dolaşımdaki fibrosit farklılaşmasını etkileyen diğer faktörler arasında hyaluronik asitler ve CD44 bulunur. Yüksek moleküler ağırlıklı hyaluronik asit, insan monositlerinin dolaşımdaki fibrositlere farklılaşmasını güçlendirir ve bunun aksine, düşük moleküler ağırlıklı hyaluronik asit, dolaşımdaki fibrosit farklılaşmasını önler. CD44; SAP, LMWHA, HMWHA, IL-4 ve IL-13 ile dolaşımdaki fibrosit farklılaşma sürecinin düzenlenmesinde rol oynayabilir (92).

İnce, iğ şeklindeki bir hücre tipi olan dolaşımdaki fibrositler (**Şekil 2**) birçok fenotipik özellik gösterir. Kemik iliği veya hematopoetik orjinli olarak dolaşımdaki fibrositler; CD45, lökosit spesifik protein-1 (LSP-1) ve CD34'ü (hematopoetik progenitör bir marker) ifade eder (93). Her ne kadar dolaşımdaki fibrositler kollajen veya ekstrasellüler matriks (ECM) üretseler de 1990'ların başına kadar keşfedilmediler. Bu durum, CD34 ve CD45'i yavaş yavaş kaybettikçe dolaşımdaki fibrosit sayısının azalmasından kaynaklanmaktadır (94). Dahası, kollajen; fibroblastlar veya makrofajlar

arasında ayırım yapmak için güçlü bir belirteç olabilir (95). Pilling, bu popülasyonlar arasındaki ayırt ettirici belirteçleri tanımlamak için dolaşımdaki fibrositleri, monositleri ve makrofajları taramıştır. Başlıca bulgularından biri sadece dolaşımdaki fibrositlerin (oval çekirdekli 50–200 mikrom uzunluğunda iğ şeklindeki hücrelerin) CD45RO, 25F9 ve S100A8 / A9 ifade ettiği, ancak PM-2 K ifade etmemesini kullanmıştır (95). Şu anda dolaşımdaki fibrositleri tanımlamak için kesin bir standart yoktur. Dolaşımdaki fibrositler hem makrofajların hem de fibroblastların özelliklerine sahiptir. Dolaşımdaki fibrositleri makrofaj ve fibroblastlardan ayırt etmek, hücre içi kollajen, fibronektin ve vimentinden pozitif boyama, özgül belirteçlerin birlikte ifade etmesini (CD34, CD45, CXCR4 gibi) dolaşımdaki fibrositleri tanımlamak için uygun bir kriterdir. Ek olarak, fibroblastlar bağ dokusunun ana hücrelerini oluşturur. Aslında, aktif fibroblast morfolojisi dolaşımdaki fibrositlerden farklıdır. Fibroblastlar, eliptik, benekli bir çekirdeği (**Şekil 3**) çevreleyen dallanmış bir sitoplazmaya sahiptir ve bunun aksine, aktif olmayan dolaşımdaki fibrositler küçük ve iğ şeklindedir.

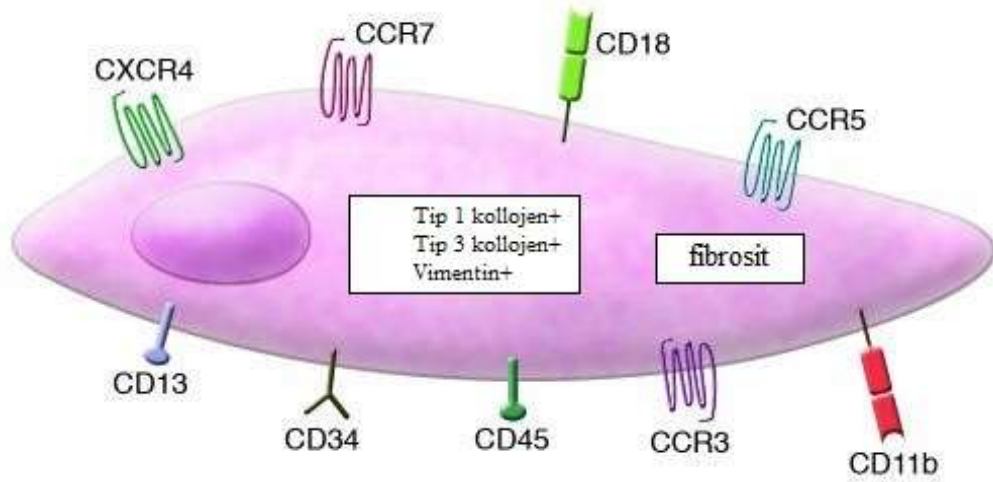


Şekil 2. Mikroskopi altında kültürlenmiş dolaşımdaki fibrositlerin morfolojisi; 5 ×
büyütme



Şekil 3. Mikroskopi altında kültürlenmiş fibroblastların morfolojisi; 10 × büyütme

Ortak lökosit antijeni CD45'i ifade etmesine rağmen, dolaşımdaki fibrositler morfolojik olarak lökositlerden farklıdır (6). Dolaşımdaki fibrositler, periferik kandan izole edilmiş bir CD14⁺ hücre popülasyonundan kültürlenebilir (7). Dolaşımdaki fibrositler iğ şeklindedir, tip I kollajen ifade ederler ancak CD14 negatiftirler (yani, monosit ve makrofajların özelliklerine sahip değildir) (**Şekil 4**). Dolaşımdaki fibrositler, fibroblast markerlerini vimentin, kolajen I, kolajen III ve fibronektini ifade eder, ancak T hücre markerlerini (CD3, CD4, CD8), düşük afiniteli Fc gama reseptörü 3'ü (CD16), B hücre markerlerini (CD19), IL2 reseptör zinciri CD25'i veya CD54 (5,6,7,80) ifade etmezler. Ek olarak, dolaşımdaki fibrositler, adezyon molekülleri CD11b ve CD18, ortak lökosit antijeni CD45 (pan-miyeloid antijeni), CD13, HLA-DR ve hematopoetik kök hücre antijenini CD34'ü ifade eder (5,80). Dolaşımdaki fibrositler kendiliğinden a-SMA'yı ifade eder ve dolaşımdaki fibrositlerin miyofibroblastlara farklılaşması ile uyumlu olan TGF-y veya endotelin varlığında artar (5,7,80,96, 97). Bu, CD34 (80,96,97, 98) ve CD45 (96) 'nin ifade kaybı ile ilişkilidir, farklılaşma ile bu hücrelerin köklerini ve ortak lökosit markerlerini kaybettiği fikrini desteklemektedir.



Şekil 4. İnsan fibrositleriyle ilişkili belirteçler

İnsan fibrositleri ECM bileşenlerini (tip I kollajen, tip III kollajen ve vimentin) eksprese eder. Ayrıca, ortak lökosit antijeni CD45, hematopoetik kök hücre antijeni CD34, adhezyon molekülleri CD11b ve CD18, pan-miyeloid antijeni CD13 ve kemokin reseptörleri CCR3, CCR5, CCR7 ve CXCR4'ü içeren bir dizi hücre yüzey belirteçlerini ifade ederler (96-98).

Dolaşımdaki fibrositlerin davranışlarında pleiotropik olduğu ve fibroz ile ilgili çeşitli fonksiyonlara sahip olduğu bulunmuştur. Bunlar güçlü antijen sunan hücre (APC)'lerdir ve fibrozisin gelişmesine yol açan inflamasyonun erken döneminde rol oynayabilecek T hücrelerini aktive edebilirler (99). Dolaşımdaki fibrositler, çeşitli anjiyojenik faktörler üreterek anjiyogenezi teşvik edebilir (100). Ayrıca, kollajen üretiminin güçlü indükleyicileri (5, 81) olan ve pulmoner fibrozun hayvan modellerinde fibroz gelişiminde önemli rol oynadıkları çeşitli sitokinler üretmektedir (96,101,102). İlginç bir şekilde, Al ve ark.ları (103), hasarlı akciğerin onarımında bozulmamış bazal membran (BM)'nin önemini vurgulamış, bu da BM'da akciğer hasarı ve fibrozinin azaltılmasında önemli olan bir hücre popülasyonunun olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde Ortiz ve ark.ları (104), BM türevli mezenkimal hücrelerin bir epitel fenotipi geliştirme ve bleomisin kaynaklı akciğer hasarını hafifletme yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Fibrozisi teşvik eden dolaşımdaki fibrositlerin aksine onarıcı hücrelerin salınımını ve alımını uyaran spesifik koşullar hala belirlenmemiştir.

2.2.2. Dolaşımdaki Fibrosit Kemokinleri

Dolaşımdaki fibrositler, çeşitli kemokin reseptörlerinin aracılığıyla inflamasyon bölgesine göç edebilir ve inflamasyon veya doku remodeling sürecinde yer alan çok sayıda sitokin üretebilir. Miyofibrositler arasında farklılaşırlar ve sonuçta fibrozis ile sonuçlanan doku remodeling sürecine başlarlar (105). İnsan fibrositleri, kemokin reseptörleri CCR3, CCR5, CCR7 ve CXCR4'ü ifade eder (7,80,96). CXCL12-CXCR4 eksenini akciğerlere dolaşımdaki fibrositlerin gitmesi içinde önemli bir role sahiptir (96). Hem anti-CXCL12 antikoru hem de doğrudan CXCR4 antagonizmi, dolaşımdaki fibrosit göçünü bloke ederek fibrozisin gelişmesine karşı koruyucu etkiler göstermiştir.

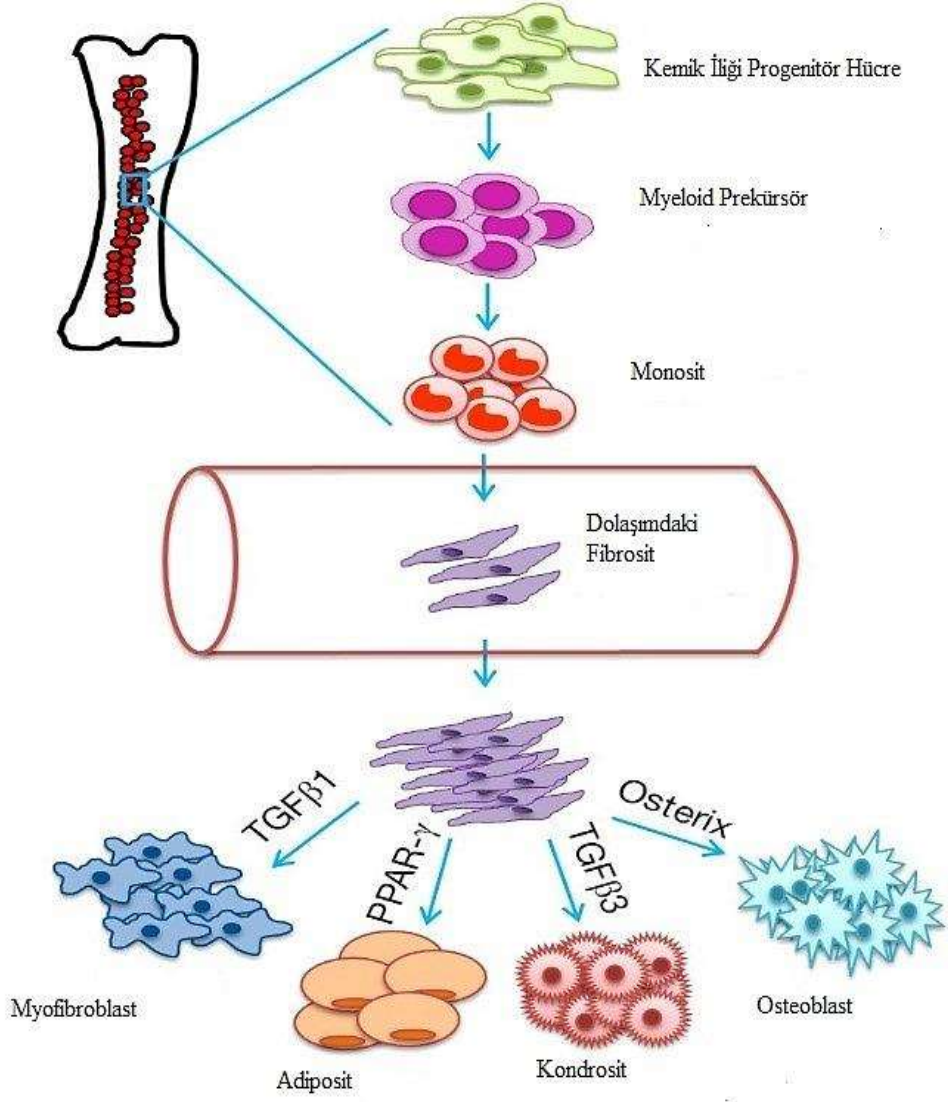
Akciğer hasarında oluşan akciğer kaynaklı faktörler (örneğin, GM-CSF, G-CSF ve M-CSF gibi), BM'deki dolaşımdaki fibrosit sayısını arttırmak ve CXCR4'ü dolaşıma sokan dolaşımdaki fibrositleri harekete geçirmek için BM ile bağlantı kurar. CXCR4 eksprese eden dolaşımdaki fibrositler dolaşıma katılır ve fibrozisin patogenezi sırasında üretilen CXCR4 ligand CXCL12'ye yanıt olarak akciğere ekstravaze olur.

Rapamisin ile mammalian target of rapamycin (mTOR) yolunun inhibe edilmesinin, dolaşımdaki fibrositlerin trakeal allogreftlerde artışını etkili bir şekilde azalttığı ve trakeal lümenal fibrozisin gelişimini azalttığı gösterilmiştir. CCL2 / CCR2 gibi bazı diğer sinyal yolları ve TNF, IL-10, monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1), IL-1 ve IL-33 gibi faktörlerin, farklı fibrotik hastalıklarda dolaşımdaki fibrositlerin göçü ile ilgili olduğu gösterilmiştir (106,107). Dokulardaki artışını takiben, dolaşımdaki fibrositlerin TGF-1, IL-4 ve IL-13 tarafından miyofibroblastlara farklılaştığı ve a-SMA'nın artışını ve CD34 ve CD45 ekspresyonunun artan kaybını gösterdiği düşünülmektedir (11).

2.2.3. Dolaşımdaki Fibrositlerin Fonksiyonu

Dolaşımdaki fibrositler, doku remodelingini üç yoldan uyarır. İlk olarak, dolaşımdaki fibrositler kendilerini myofibroblastlara farklılaştırabilirler (98,105). İkincisi, dolaşımdaki fibrositler proanjyogenik faktörler salgırlar ve ortaya çıkan kılcal damarlar besleyici maddeleri ve hücreleri inflamasyon bölgesine getirebilir (81,100). Üçüncüsü, dolaşımdaki fibrositler çeşitli sitokinleri salgırlar (81).

İlk çalışmalar, dolaşımdaki fibrositlerin α -SMA'yı ifade ettiğini, miyofibroblastlara farklılaşma potansiyellerini ortaya çıkardıklarını ve yara iyileşmesinde katkıda bulduklarını göstermiştir (8). Dolaşımdaki fibrositler ayrıca, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve TGF- β 1(100) gibi kültürde miyofibroblast transformasyonunu indükleyen ve aynı zamanda büyüme, kemokinler ve ECM (kollagen I and α -SMA)'yi içeren çözünür mediatörlerin salgılanması yoluyla anjiyogenezi kontrol ettiği gösterilmiştir (109). En güçlü fibrojenik faktörlerden biri olan TGF- β 1, çeşitli fibrotik hastalıklarda hem in vivo hem de in vitro olarak fibroblast transformasyonunu kolaylaştırabilir (110-113). Wang ve ark.ları (112), kronik hava yolu obstrüksiyonu olan insanlardaki dolaşımdaki fibrositlerin, TGF- β 1 in vitro olarak indüklenerek myofibroblastlara dönüşebileceğini gösterdi. Neveu ve ark.ları (110), TGF- β 1'in in vivo olarak akciğer fibroblast fenotipini epigenetik olarak düzenlediğini ve TGF- β 1 DNA metiltransferazının inhibe edilmesinin akciğerde ve diğer organlarda fibrogenezi önleyebileceğini öne sürmüştür. Yaralanan karaciğerde, karaciğer fibrozisine eşlik eden keskin bir TGF- β 1 salınımı olduğu gözlemlendi ve karaciğer hasar bölgesine dolaşımdaki fibrosit alımını tetiklemede ve farklılaşmalarını teşvik etmede yardımcı olduğunu bildirmiştir (111-113). Fibrotik böbrek hastalıklarında, çeşitli klinik deneyler ve deneysel modeller, böbrek fonksiyonundaki düşüşü iyileştirmek veya yavaşlatmak için TGF- β 1'in farmakolojik blokajını antifibrotik bir tedavi olarak kullandı (114-116). Üstelik, IL- β 1'e cevap olarak, dolaşımdaki fibrositler, IL-6, IL-8, CCL2, CCL3 ve enflamatuar hücreleri toplaması beklenen hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) salgılanması ile uyarıldı (81). Dolaşımdaki fibrositler kan dolaşımında dolaşır ve yaralanma bölgelerine doğru göç etmek üzere çıkar. Bu hücreler daha sonra aldıkları sinyallere bağlı olarak diğer hücre tiplerine ayrılır. Şematik diyagram, dolaşımdaki fibrositlerin kökenini ve farklılaşmasını göstermektedir (**şekil 5**)(118).



Şekil 5. Kemik iliğinden fibroblast ve diğer ilgili hücrelerin üretilmesi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mayıs 2018 – Haziran 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi'nde yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı (karar no:2018/207) alınmıştır. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (Proje No: TTU-2018-8356). Çocuklara ve/veya ailelerine çalışma dahilinde yapılacak işlemler ve çalışmanın amacı anlatılarak yazılı ve sözel olarak onayları alındı.

KF tanısı, ter klorür seviyelerine (> 60 mmol / L), tanımlanmış iki alel KF mutasyonuna ve karakteristik KF semptomlarına (4, 117, 117) dayanır. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları sorgulandı. Hastaların takipleri, tedavileri klinisyen tarafından değerlendirildi. Hastalardan atak anında ve atakta olmayan zamanda kan alındı.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 4- 18 yaş
- Genetik ve klinik bulgularla KF tanısı alma
- Bilinen ek hastalığı olmaması

3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- <4 yaş, >18 yaş
- Başka sistemik hastalığı olan

3.3. Sağlıklı Kontrol Grubu

- 4-18 yaş arasında olan,
- Sistemik muayeneleri normal olan,
- Son bir ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş,
- Ek sistemik hastalığı olmayan çocuklar seçilmiştir.

3.4. Hastaların Pulmoner Alevlenme Kabul Edilme Kriterleri

- Balgam miktarı veya renginde değişiklik
- Öksürükle veya dispnede artış
- Yeni ve artmış hemoptizi
- Halsizlik, düşkünlük, laterji
- Yüksek ateş
- İştahsızlık veya kilo kaybı
- Sinüs ağrı veya hassasiyeti
- Akciğer fizik muayene bulgularında değişiklik
- Pulmoner fonksiyonlarda en az %10'luk azalma
- Akciğer enfeksiyonu düşündüren yeni radyolojik bulgular

KF hastalarının klinik takibinde kullanılan rutin tetkiklerden faydalanıldı. Tam kan örneklerinde; CBC, Siemens marka Advia 2120i cihazında Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Kontrol grubu hastaneye rutin kontrolleri için başvuran sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Dolaşımdaki fibrosit sonuçları dışında diğer tetkik sonuçları Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden alındı.

3.5. Solunum Fonksiyon Testi

Kistik Fibrozis tanımlı hastalara SFT Jager MasterScope Body cihazıyla ile aynı kişi tarafından yapıldı. Her gün testlere başlamadan önce cihazın kalibrasyonu yapıldı. Test öncesi, hastalara, yapılacak manevralarla ilgili bilgi verildi. Spirometre yapılmadan önce hastalar bilgilendirildi ve ilk kez o hasta tarafından kullanılacak ve imha edilecek ağızlık aletin giriş bölümüne yerleştirildi. Sonra da dişleri ile ısırılmayacak şekilde dudakları ile iyice sararak ağıza yerleştirildi ve dudaklar hava kaçağı olmayacak şekilde iyice kapatıldı. Spirometre cihazına ağızlık yardımı ile bağlanan hastanın burnu ölçüm öncesinde yumuşak bir mandalla kapatıldı. Hastalarımız önce sakin bir şekilde nefes alıp verirken nefes vermenin sonunda teknisyenin kontrolüyle zorlu, derin ve hızlı bir nefes aldılar. Teknisyenin hızlı, zorlu ve sonuna kadar nefes ver komutu ile de nefes verdiler. Nefes verme işlemi en az 6 saniye sürdü ve bu işlem en az 3 kez tekrarlanarak elde edilen en iyi değerler kaydedildi. Solunum fonksiyon testlerinde referans değerleri **tablo 1** de gösterildiği gibi yorumlandı (1).

Tablo 1. Solunum fonksiyon testinin yorumlanması

Değerler (%)	FEV1	FVC
>80	Normal	Normal
80-60	Hafif obstrüksiyon	Hafif azalma
60-40	Orta obstrüksiyon	Orta azalma
<40	Şiddetli obstrüksiyon	Şiddetli azalma

3.6. Akciğer Grafisi ve Bilgisayarlı Tomografi Çekimi

Hastalara Siemens Ysio marka cihazla rutin yöntemle PAAC ve Toshiba Aquilion marka cihazla yüksek rezolüsyonlu toraks bt çekildi, aynı kişi tarafından değerlendirildi.

HRCT’de Demirkazık ve ark.larının (140) çalışmasından yola çıkarak Bhalla skorumlama sistemindeki parametreleri (bronşiektazi ciddiyeti, peribronşial kalınlık, bronşiektazi yaygınlığı, mukus tıkaçı yaygınlığı, apse yada bül varlığı, hava hapsi) içeren hastalar etkilenmiş, diğer hastalar etkilenmemiş olarak kabul edildi. Hastaların PAAC grafileri yine aynı çalışmada olan Shwachman–Kulczycki skorumlama sistemindeki

parametrelerden yola çıkarak akciğer alanları normale veya erken amfizem bulguları varsa etkilenmemiş, amfizem, geniş atelettazik alan veya bronşiektazi varsa etkilenmiş olarak gruplandırıldı (140).

3.7. Dolaşımdaki fibrosit Tayini

3.7.1. Örneklerin Toplanması

Kan örnekleri rutin kontrolleri sırasında ve pulmoner alevlenme anında antekubital venden alındı. Dolaşımdaki fibrosit çalışılması için 3 ml kan tek EDTAlı tüpe alındı.

3.7.2. Periferik Kandan Dolaşımdaki Fibrosit İzolasyonu ve Hücrelerin Dondurulması

Periferik kandan mononükleer hücre izolasyonu (PBMC) için taze tam kan örneklerinden bekletilmeden Ficoll-Hypaque (GE17-1440-03) yoğunluk gradyanı üreticinin talimatına göre yapıldı. Venöz kanın fosfat tamponlu salin (PBS) ile 1:1 oranında dilüe edilmesinin ardından 3 mL fikol üzerine dilüe edilen kan aktarıldı, oda sıcaklığında 30dk 1500rpm de frensiz olarak döndürölüp, orta kısımda oluşan haleden PBMC ler toplanıp, hücreler sayılıp, %10 dimetil sülfoksit (DMSO) içeren hastanın kendi serumunda dondurulup -80 derecede kullanılacağı güne kadar bekletildi.

3.7.3. Hücrelerin Çözdürölmesi

Hücreler kullanılacağı zaman su banyosu 37°C'ye ısıtılarak, cryovial tüpdeki hücreler su banyosunda biraz çözdürölüp 37°C'ye ısıtılmış complete medium üzerine eklenerek 1500 rpm' de 5dk santrifüj edilip, süpernatant uzaklaştırılarak hücreler deneyde kullanıldı.

3.7.4. Hücre Yüzey ve Hücre İçi Boyama

Her örnek için $1-3 \times 10^5$ hücre toplandı. 2 ml flow sitometri boyama tamponu (FACS buffer) ile yıkama işlemi yapıldı. Santrifüj edilip süpernatant uzaklaştırıldı ve hücreler

resüspense edildi. 0.5–1 µg PerCP/Cy5.5 anti-human CD45 antikor içeren 100 µL FACS buffer eklendi. Vortekslendi ve 30 dk +4 derece karanlıkta inkübe edildi. 2 ml FACS buffer ile hücreler yıkandı. Santrifüj edildi ve süpernatant uzaklaştırıldı, hücreler resüspense edildi Sonrasında 1 µg Goat anti-Rabbit IgG (H+L) Cross-adsorbed sekonder antikor içeren 100 µL FACS buffer eklendi (böylelikle CD45+ hücrelerin pozitif olduğu kapılama stratejisi geliştirildi). Örnekler vortekslendi ve 30 dk +4 derece karanlıkta inkübe edildi. 2 ml FACS buffer ile hücreler yıkandı. Santrifüj edildi ve süpernatant aspire edildi.

100 µL fiksasyon buffer eklenerek hücre fikse edildi ve hücre pelleti resüspanse edildi. 20 dk oda ısısında inkübe edildi. Her tüpe 1 ml permeabilizasyon buffer eklendi. Santrifüj edildi ve süpernatant uzaklaştırıldı. Hücreler resüspense edildi 100 µL permeabilizasyon buffer ile 5 dk oda ısısında inkübe edildi. 2ml FACS buffer ile yıkandı santrifüj edildi ve süpernatant uzaklaştırıldı., 0.5 – 1 µg kollojen tip1 antikor içeren 100 µL FACS buffer ile hücreler resüspense edildi. Vortekslendi ve 30 dk +4 derece karanlıkta inkübe edildi. 2 ml FACS buffer ile hücreler yıkandı Santrifüj edildi ve süpernatant uzaklaştırıldı. Hücreler resüspense edildi. 0.5 – 1 µg kollojen sekonder antikor içeren 100 µL FACS buffer eklendi. Vortekslendi ve 30 dk +4 derece karanlıkta inkübe edildi. 2 ml FACS buffer ile hücreler yıkandı. Santrifüj edildi ve süpernatant aspire edildi. 200 ul FACS buffer ile çözdürüldü ve flow sitometride protein ifade düzeyleri ölçüldü.

3.8. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Hesaplama

Hastaların VKİ'leri Gomez'e göre sınıflandırıldı. Bunun için çocuğun yaşına göre 50. yüzdellik değere (persentil) uyan tartı standart büyüme tablosunda bulundu. Çocuğun o andaki vücut tartısı bulunan değere bölünüp 100 ile çarpılarak sınıflandırıldı (**Tablo 2**).

Tablo 2. Vücut tartısına göre beslenme durumunun değerlendirilmesi (Gomez'e göre)

Yaşa göre normal tartının (%)	Beslenme durumu
>120	Şişman
110-120	Fazla kilolu
90-110	Normal
89-75	Hafif malnutrisyon
74-60	Orta malnutrisyon
<60	Ağır malnutrisyon

3.9. İstatistiksel İncelemeler

Elde edilen veriler Turcosa analiz bulut veri tabanlı programında (TURCOSA a.ş. ltd. şti. Kayseri, Turkey) istatistiksel olarak analiz edildi. Elde edilen verilere öncelikle tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Daha sonra değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu kontrol edilirken Shapiro-Wilk normallik testinden faydalanıldı. Değişkenlerin varyans homojenliği Levene testi yardımıyla analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmaması göz önüne alınarak nicel değişkenlerin kategorik gruplar arası değişimini test ederken Kruskal-Wallis testi, Student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nicel değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkisi değerlendirilirken Pearson korelasyon analizinden faydalanıldı. Nitel değişkenlerin kategorik gruplar arası analizinde ise Fisher Exact test ve Ki-kare analizi kullanıldı. Bütün analizler yapılırken “p <0.05” düzeyi anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya KF hastalarından 39, KF atak grubundan 8, kontrol grubundan 20 hasta alındı. KF hastaların yaşları 3 ile 18 arasındaydı. KF hastaların yaş ortancası 9 (yıl) olup, %54 (21)'ü kız, %46 (18)'sı erkekti. KF atak grubunun yaşları 8-17 arasında olup ortalaması 13 yıldır. KF atak grubunun %63 (5)'ü kız, %37 (3)'si erkekti. Kontrol grubunun yaşları ise 4-17 yaş arasındaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 10 (yıl) olup, %55 (11)'i kız, %45 (9)'i erkekti. Yaş ve cinsiyet açısından KF, KF atak ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (yaş için $p=0.124$, cinsiyet için $p=0.904$) (**Tablo 3**).

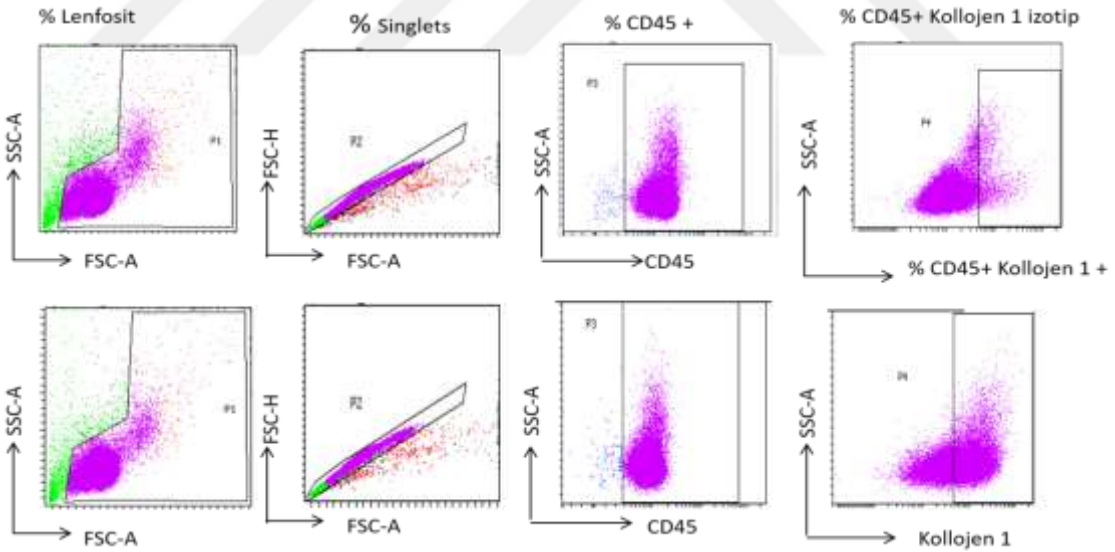
Tablo 3. Kistik fibrozis, kistik fibrozis atak ve kontrol grubunun demografik özellikleri

		Kistik fibrozis n (%)	Kistik fibrozis atak n (%)	Kontrol n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	18 (%46)	3 (%37)	9 (%45)	0.904
	Kız	21 (%54)	5 (%63)	11 (%55)	
Yaş (yıl)	medyan (Min- Maks)	9 (3-18)	13 (8-17)	10 (4-17)	0.124

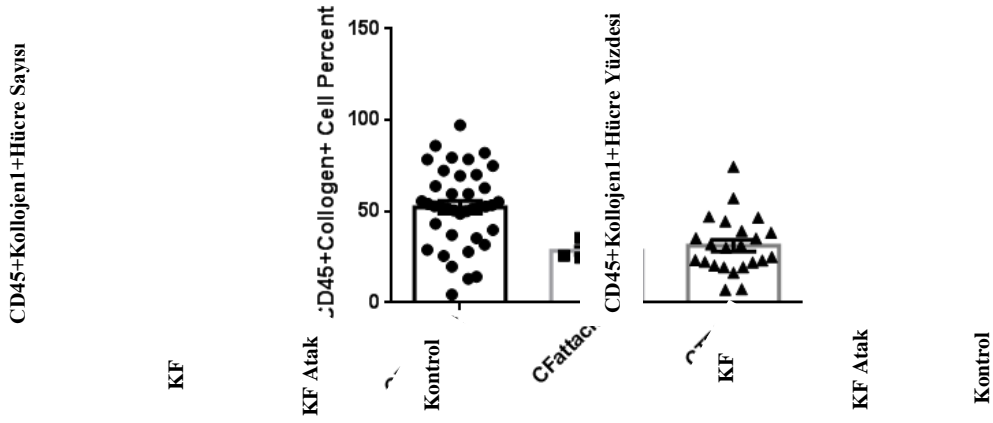
Dolaşımdaki fibrositlerin yüzdesini belirlemek için akış sitometrisi kullanıldı. Hücreler okutulurken FSC-A(Forward Scatter) ve SSC-A(Side Scatter) özelliklerine göre lenfosit ve granülosit üzerine kapı alındı. Daha sonra tek hücre seçimi için FSC-H ve FSC-A kapılaması yapıldı, CD45 ifade eden hücreleri üzerine yeniden kapı alındı. CD45 pozitif

hücrelerin ürettiği kollojen 1 miktarını belirlemek için son kapı alındı. **Şekil 6** başlangıçtan son aşamaya kadar alınan kapıları ve hücrelerin analizini gösterir.

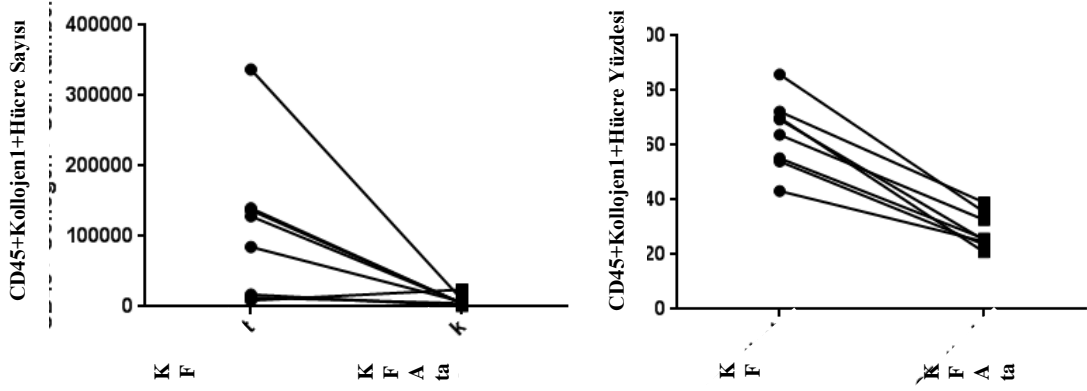
Kistik fibrozis hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayısı 136862 (7491-7796491), KF atak grubunun dolaşımdaki fibrosit sayısı 4783 (1160-24206), kontrol grubunun dolaşımdaki fibrosit sayısı 4141 (333-321547) olarak bulunmuştur. KF, KF atak ve kontrol grupları arasında dolaşımdaki fibrosit sayıları karşılaştırıldı. KF hastalarının ve atak dönemindeki dolaşımdaki fibrosit sayıları ve yüzdeleri **grafik 1** de gösterilmiştir. KF, KF atak ve kontrol grupları arasında dolaşımdaki fibrosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). KF hastaları grubunda dolaşımdaki fibrosit sayısı KF atak grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.007$). KF hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayılarının ve yüzdelerinin atak sırasında azaldığı **grafik 2** de gösterilmiştir. KF hastalarında dolaşımdaki fibrosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.010$). KF atak grubu ve kontrol grubu arasında dolaşımdaki fibrosit sayısı anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır ($p=0.508$) (**Tablo 4**).



Şekil 6. Kistik fibrozis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda bulunan gönüllülerin kanlarında bulunan CD 45+ kollojen 1+ hücrelerin miktarının akış sitometri analiz basamakları. (örnek kapılama stratejisi)



Grafik 1. Kistik fibrozis, kistik fibrozis atak ve kontrol grubunun akış sitometri ile ölçülen dolaşımdaki fibrosit sayılarını ve yüzdelerin bar grafiği ile kantifiye edilmesi (Graphpad Prism 6 kullanılmıştır.)



Grafik 2. Kistik fibrozis hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayılarının ve yüzdelerin atak sırasında azaldığını gösteren bar grafik (Graphpad Prism 6 kullanılmıştır).

Tablo 4. Kistik fibrozis, kistik fibrozis atak ve kontrol gruplarının dolaşımdaki fibrosit sayıları

	Kistik Fibrozis n (39)	Kistik Fibrozis atak n (8)	Kontrol n (20)	p
Dolaşımdaki fibrosit sayısı medyan (min-maks)	136862 ^a (7491-7796491)	4783 ^b (1160-24206)	4141 ^b (333-321547)	<0.001

* Harfler gruplar arası farklılığı simgelemektedir.

Kistik fibrozis hastalarının monosit sayısı 650 (40-1810), atak grubunun monosit sayısı 890 (430-1520), kontrol grubunun monosit sayısı 590 (340-1490) olarak bulunmuştur. KF, KF atak ve kontrol grupları arasında monosit sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.178$) (**Tablo 5**).

Tablo 5. Kistik fibrozis, kistik fibrozis atak ve kontrol gruplarının monosit sayıları

	Kistik Fibrozis n (39)	Kistik Fibrozis Atak n (8)	Kontrol n (20)	p
Monosit sayısı	650	890	590	0.178
Medyan (min-maks)	(40-1810)	(430-1520)	(340-1490)	

Kistik fibrozis ve kontrol grubunda dolaşımdaki fibrosit sayısı ile monosit sayısı arasında korelasyon saptanmadı (KF için $p=0.251$ $r=-0.188$, kontrol için $p=0.203$ $r=-0.297$). KF atak grubunda dolaşımdaki fibrosit sayısı ile monosit sayısı arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptandı ($p=0.049$ $r=0.709$) (**Tablo 6**).

Tablo 6. Kistik Fibrozis, kistik fibrozis atak ve kontrol gruplarının dolaşımdaki fibrosit ile monosit sayısı arasındaki korelasyonu gösteren tablo

	Dolaşımdaki Fibrosit Sayısı					
	Kistik Fibrozis		Kistik Fibrozis Atak		Kontrol	
Değişken	r	p	r	p	r	p
Monosit	-0.188	0.251	0.709	p=0.049	-0.297	0.203

Kistik fibrozis atak hastalarının monosit sayısı ataksız dönemde 765 (410-1810) monosit yüzdesi %8.4 (3.9-15); atak geçirdiği dönem monosit sayısı 890 (430-1520), monosit yüzdesi %7.6 (6.8-15.1) olarak bulunmuştur. KF atak hastalarının ataksız dönemdeki ile atak dönemindeki monosit sayıları ve monosit yüzdeleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi (monosit sayısı için $p=0.907$, monosit yüzdesi için $p=0.674$) (**Tablo 7**).

Tablo 7. Kistik fibrozis atak grubundaki hastaların ataksız dönem ve atak dönemindeki monosit sayı ve yüzdeleri

	Kistik Fibrozis Atak		
	Ataksız Dönem	Atak Dönemi	p
	n(8)	n(8)	
Monosit Sayısı	765	890	0.907
medyan(min-max)	(410-1810)	(430-1520)	
Monosit Yüzdesi	%8.4	%7.6	0.674
medyan(min-max)	(3.9-15)	(6.8-15.1)	

Kistik fibrozis hastaları vücut kitle indeksine göre değerlendirildiğinde hastaların 7 (%18)'si normal, 6 (%15)'si ağır, 9 (%23)'ü orta, 17 (%44)'si hafif malnutre olarak değerlendirildi. VKI'ları normal bulunan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 399818 (20247-1979201), hafif malnutre olan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 489004 (7490-7796491), orta malnutre olan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 38386 (8965-648492), ağır malnutre olan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 70835 (8900-1902093) olarak bulundu. Subgrupların dolaşımdaki fibrosit değerleri kendi içlerinde birbirleriyle karşılaştırıldığında KF hastalarının VKI ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.351$) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Kistik fibrozis hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı ile vücut kitle indeksleri

	VKI				P
	Normal (N=7)	Hafif Malnutrisyon (N=17)	Orta Malnutrisyon (N=9)	Ağır Malnutrisyon (N=6)	
Dolaşımdaki Fibrosit Sayısı	399818	489004	38386	70835	0.351
Medyan (Min-Maks)	(20247-1979201)	(7490-7796491)	(8965-648492)	(8900-1902093)	

KF grubundaki hastalar SFT'deki FEV1 yüzdesine göre değerlendirildiğinde hastaların 2 (%8)'sinde şiddetli obstrüksiyon, 2 (%8)'sinde orta derecede obstrüksiyon, 4 (%16)'ünde hafif obstrüksiyon tespit edildi. Hastaların 17 (%68)'sinde FEV1 değeri normal bulundu. FEV1 değeri normal olan hastaların ortanca dolaşımdaki fibrosit sayısı 399.818 (7490-7796491), hafif obstrüksiyon olan hastaların ortanca dolaşımdaki fibrosit

sayısı 64195 (26311-136862), orta derecede obstrüksiyon olan hastaların ortanca dolaşımdaki fibrosit sayısı 388503 (128513-648492), şiddetli obstrüksiyon olan hastaların ortanca dolaşımdaki fibrosit sayısı 11028 (8900-13156) olarak bulundu. Subgrupların dolaşımdaki fibrosit değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında KF hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayısı ile FEV1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.491$) (**Tablo 9**).

Tablo 9. Kistik fibrozis hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayısı ile solunum fonksiyon testindeki FEV1 değerlerini karşılaştırılması

	Fev1				p
	Normal (N=17)	Hafif Obstrüksiyon (N=4)	Orta Obstrüksiyon (N=2)	Şiddetli Obstrüksiyon (N=2)	
Fibrosit Sayısı Medyan (Min-Maks)	399818 (7490-7796491)	64195 (26311-136862)	388503 (128513-648492)	11028 (8900-13156)	0.491

Kistik fibrozis hasta grubu SFT'deki zorlu vital kapasite (FVC)'ye göre değerlendirildiğinde 4 (%16)'ünde hafif, 1(%4)'sinde orta, 1 (%4)'inde ise şiddetli obstrüksiyon tespit edildi. Hastaların 19 (%76)'unda FVC normal olarak değerlendirildi. FVC değeri normal olan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 337176 (7490-7796491), hafif obstrüksiyon olan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 132688 (43693-648492), orta derecede obstrüksiyon olan hastanın dolaşımdaki fibrosit sayısı 8900, şiddetli obstrüksiyon olan hastanın dolaşımdaki fibrosit sayısı 13156 olarak bulundu. Grupların kendi içlerinde dolaşımdaki fibrosit değeri birbirleriyle karşılaştırıldığında KF hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayısı ile FVC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.388$) (**Tablo 10**).

Tablo 10. Kistik fibrozis hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayısı ile FVC değerlerinin karşılaştırılması

	Fvc				p
	Normal (n=19)	Hafif (n=4)	Orta (n=1)	Şiddetli (n=1)	
Fibrosit Sayısı Medyan (Min-Maks)	337176 (7490-7796491)	132688 (43693-648492)	8900	13156	0.388

Kistik fibrozis hastalarının SFT'deki FEV1 değeri ortalaması %55 (22-133), FVC değeri ortalaması %56 (27-123), dolaşımdaki fibrosit değeri ortalaması 725141 (7490-7796490) olarak bulunmuştur. KF hastalarının SFT'deki FEV1 yüzdesi ile hastaların dolaşımdaki fibrosit sayıları arasında korelasyon saptanamadı ($r=0.104$) ($p=0.381$). KF hastalarının SFT'deki FVC değeri ile hastaların dolaşımdaki fibrosit sayıları arasında korelasyon saptanamadı ($r=0.094$) ($p=0.284$)(**Tablo 11**).

Tablo 11. Kistik fibrozis hastalarında dolaşımdaki fibrosit ile FEV1 ve FVC arasındaki korelasyonu gösteren tablo

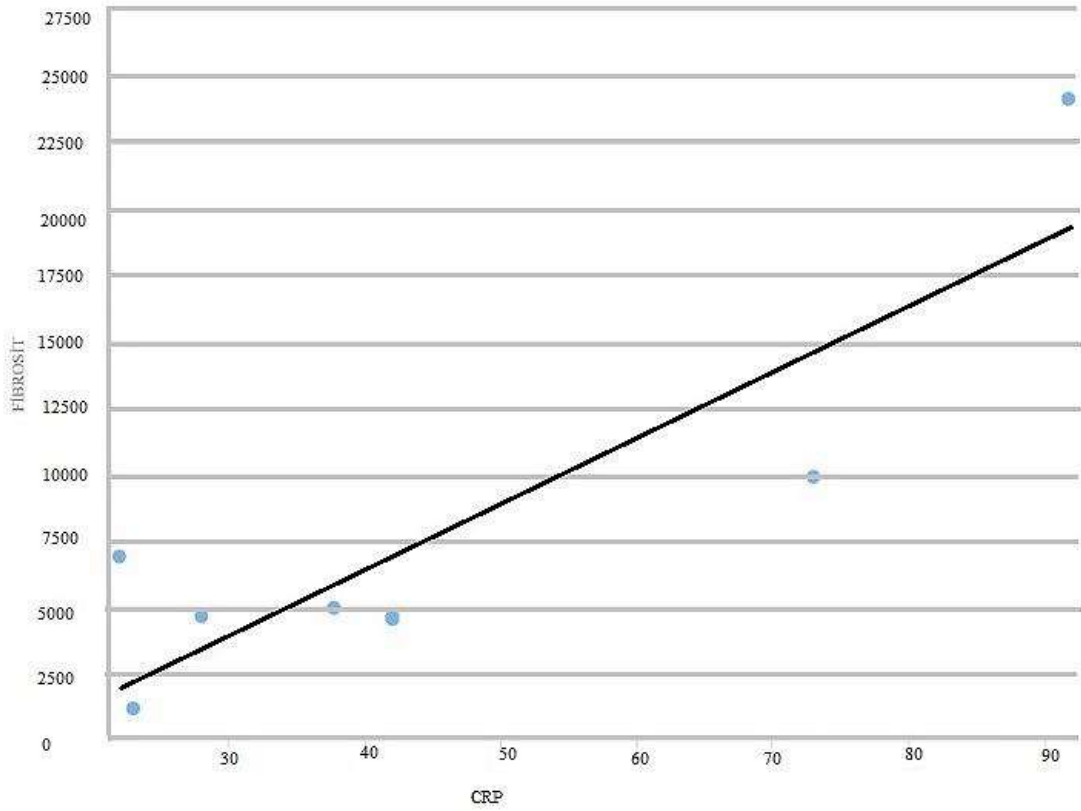
Değişkenler	Dolaşımdaki Fibrosit	
	r	p
FEV1	0.104	0.381
FVC	0.094	0.284

Kistik fibrozis hastalarının ortalama CRP değeri 6 (0-22), ortalama nötrofil sayısı 3.757 (1.470-7.860) olarak bulunmuştur. KF hastalarında CRP ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0.0828$) ($p>0.05$). KF hastalarında nötrofil sayısı ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=-0.1131$) ($p>0.05$).

Kistik fibrozis atak grubunda ise ortalama CRP değeri 44 (22-92) ve ortalama nötrofil sayısı 7712 (1240-11530) olarak bulunmuştur. KF atak hastalarında nötrofil sayısı ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0.2548$) ($p>0.05$). KF atak hastalarında CRP ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında ise pozitif yönde güçlü anlamlı bir korelasyon elde edilmiştir ($r=0.872$, $p=0.005$) (**tablo 12**) (**grafik 3**).

Tablo 12. Kistik fibrozis hastalarında dolaşımdaki fibrosit ile CRP ve nötrofil sayısı arasındaki korelasyonu gösteren tablo

Değişkenler	Dolaşımdaki Fibrosit Sayısı			
	Kistik Fibrozis		Kistik Fibrozis Atak	
	r	p	r	p
CRP	0.0828	0.616	0.872	0.005
Nötrofil	-0.1131	0.493	0.2548	0.543



Grafik 3. Kistik fibrozis atak grubunda CRP ve dolaşımdaki fibrosit sayısı arasındaki korelasyonu gösteren saçılım grafiği.

Kistik fibrozis grubundaki hastaların %28 (11)'unda akciğer grafilerinde etkilenme tespit edildi, %72 (28)' inde etkilenme tespit edilmedi. Etkilenme olan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 84697 (8900-833402) , etkilenme olmayan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 343886 (7490-7796490) olarak bulundu. KF hastalarındaki dolaşımdaki fibrosit sayısı PAAC'de etkilenme olan grupta etkilenmemiş grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.102$) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Kistik fibrozis grubundaki hastalarının akciğer grafisi etkilenmeleri ile dolaşımdaki fibrosit sayılarının karşılaştırılması

	Paac		p
	Etkilenmiş (n=11)	Etkilenmemiş (n=28)	
Fibrosit Sayısı Medyan (Min-Maks)	84697 (8900-833402)	343886 (7490-7796490)	0.102

Kistik fibrozis grubundaki hastaların %49 (19)'unda bilgisayarlı akciğer tomografilerinde etkilenme tespit edildi, %51 (20)' inde etkilenme tespit edilmedi. Etkilenme olan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 84697 (7490-1902093), etkilenme olmayan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 375207 (11973-7796491) olarak bulundu. KF hastalarındaki dolaşımdaki fibrosit sayısı HRCT'de etkilenme olan grupta etkilenmemiş grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. ($p=0.044$) (tablo 14).

Tablo 14. Kistik fibrozis hastalarının bilgisayarlı tomografisindeki etkilenmeleri ile dolaşımdaki fibrosit sayılarının karşılaştırılması

	BT		p
	Etkilenmiş (n=19)	Etkilenmemiş (n=20)	
Fibrosit Sayısı Medyan (Min-Maks)	84697 (7490-1902093)	375207 (11973-7796491)	0.044

Kistik fibrozis grubundaki hastaların 3 (%8)'ünde intermittant psödomonas enfeksiyonu, 2 (%5)'sinde kolonize psödomonas enfeksiyonu tespit edildi. Hastaların 34 (%87)'ünde ise psödomonas enfeksiyonu tespit edilmedi. İntermittant psödomonas olan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 84697 (8965-85719), kolonize olan hastaların

dolaşımdaki fibrosit sayısı 394244 (139995-648492), normal olan hastaların dolaşımdaki fibrosit sayısı 226806 (7490-7796491) olarak bulundu. Her grubun kendi içlerinde dolaşımdaki fibrosit değeri birbirleriyle karşılaştırıldı ve KF grubundaki hastaların ortanca dolaşımdaki fibrosit sayısı ile psödomonas enfeksiyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.644$) (**tablo 15**).

Tablo 15. KF hastalarının dolaşımdaki fibrosit sayısı ile psödomonas enfeksiyonu durumunun karşılaştırılması

	Psödomonas Enfeksiyonu			p
	Yok (n=34)	Kolonize (n=2)	İntermittant (n=3)	
Fibrosit Sayısı	226806	394244	84697	0.525
Medyan(Min-Maks)	(7490-7796491)	(139995-648492)	(8965-85719)	

5. TARTIŞMA

Kistik fibrozis; beyaz ırkta en sık görülen genetik hastalıklardan biridir. Hastalığın insidansı popülasyonlar arasında farklılık göstermekle birlikte Ülkemizde İç Anadolu Bölgesinde KF sıklığı 3400 canlı doğumda 1'dir (1). En sık tutulan organ akciğerdir. Zamanla akciğerde kronik inflamasyona bağlı olarak fibrozis ve bronşiektaziye bağlı ilerleyici akciğer hasarı gelişmektedir (34,119).

Altmış yıl önce, ilk olarak Dorothy Anderson tarafından tanımlandığı zaman, KF ölümcül bir çocukluk hastalığıydı. KF'nin anlaşılmasındaki ve tedavisindeki gelişmeler sağkalım oranlarında iyileşme sağlasa da, ilerleyici akciğer hastalığı halen KF'li hastalarda ölümlerin %95' inden fazlasını oluşturur (119). Bu nedenle, bu hastalarda pulmoner durumu ve tedavinin etkisini izlemek önemlidir.

Dolaşımdaki fibrositler; dolaşımda bulunan kemik iliği kaynaklı iğ şeklinde mezenkimal progenitör hücrelerdir. Fibrozisle giden hastalıklarda periferik kanda ve etkilenen dokuda dolaşımdaki fibrosit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Dolaşımdaki fibrositler inflamasyon veya doku hasarına göç eder ve olgun dolaşımdaki fibrosit olarak sınıflandırılan iğ şeklinde fibroblast benzeri hücrelere dönüşür. Dolaşımdaki fibrositler, efektör hücre olarak kronik inflamatuvar durum patogeneğinde rol oynamışlardır. Literatürde astım, Crohn hastalığı, skleroderma, Graves hastalığı ve romatoid artrit gibi hastalıklarda dolaşımdaki fibrositlerin ortaya çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (6,93,120,121). Ayrıca pulmoner fibrozis ile giden hastalıklarda

dolaşımdaki fibrosit düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir. Ancak literatür taramasında KF hastalarında dolaşımdaki fibrosit düzeyi ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Literatüre katkı sağlamak amacıyla kliniğimizde KF tanısı ile takip edilen hastaların dolaşımdaki fibrosit düzeylerini ve hastalıkla olan ilişkisi incelendi.

Bu çalışmada KF'li hastalarda dolaşımdaki fibrosit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Hem erişkinlerde hem de çocukluk çağında KF hastalarında dolaşımdaki fibrosit düzeyini inceleyen çalışma olmadığı için bu bulgular literatür ile karşılaştırılmadı. Ancak literatürde akciğer hasarı ile giden değişik hastalıklarda dolaşımdaki fibrosit düzeyleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Li ve ark.ları (5) 66 bronkopulmoner displazi (BPD) tanısı olan, 23 akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tanısı olan ve 11 tane sağlıklı gönüllüde dolaşımdaki fibrosit düzeyini çalışmışlardır. BPD'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede dolaşımdaki fibrosit artışı tespit edilmişlerdir ve ilk kez BPD'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre toplam dolaşımdaki fibrosit sayısında 5 kattan fazla bir artış olduğu bulmuşlardır. BPD'de kronik inflamasyona sekonder olarak mezenkimal progenitor hücrelerden fibroblast dönüşümünün arttığını ve fibroblastlardan salınan kollojen ve elastinin BPD'de oluşan akciğer hasarından sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (5). Moeller ve ark.ları (122) idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)'li hastalarda dolaşımdaki fibrosit seviyesinin 3 kattan fazla arttığını tespit etmişlerdir ve dolaşımdaki fibrositleri İPF'deki yüksek mortalite için belirleyici olarak bulmuşlardır. Dolaşımdaki fibrosit düzeylerinin İPF'de bağımsız bir prognostik olabileceğini ileri sürmüşlerdir (122). Benzer şekilde literatürde İPF'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre dolaşımdaki fibrosit sayısını artmış bulan farklı çalışmalar da mevcuttur (123,124). Bir çalışmada kronik persistan obstüktif astımlı hastalarda dolaşımdaki fibrosit sayısı akciğer fonksiyonu normal olan hastalara göre artmış bulunmuştur (125). Shipe ve ark.larının (126) hastaları son 12 ayda astım atağı geçiren, geçirmeyen ve sağlıklı kontrol olacak şekilde 3 gruba ayırıp dolaşımdaki fibrosit düzeylerine baktığı çalışmada; dolaşımdaki fibrositler alevlenmeli astım hastalarında alevlenmeyen astım hastaları ve kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur. Şiddetli astım hastalarında, artan dolaşımdaki fibrosit seviyelerinin nedeni, küçük solunum yollarında devam eden bir remodelling sürecinden kaynaklanabileceği ve bu da SFT'de düşük ventilasyon değerlerinin azalmasına neden olmuş olabileceği düşünülmüştür. Benzer

şekilde şiddetli astım hastalarında kontrol grubuna göre dolaşımdaki fibrosit sayısının arttığını bulan çalışmalar mevcuttur (129,135). Ak ve ark.larının (130) çalışmalarında dolaşımdaki fibrositlerin stabil KOAH'da çok düşük sayıda olduğunu bildirmiştir. KOAH hastaları ile astımdaki dolaşımdaki fibrosit seviyeleri arasındaki dolaşımdaki fibrosit seviyelerindeki farklılıklar, astımda daha klasik T2 inflamasyon paterni olan hastaların oranının daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceğini bildirmiştir (130). Ancak Dupin ve ark.larının (131) 2019 yılında yaptığı çalışmada KOAH hastalarında sağlıklı kontrollere göre dolaşımdaki fibrosit düzeyinde anlamlı artış bulunmuştur. Just ve ark.larının (132) yaptığı çalışmaya göre hem RA hem de RA-ILD hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla in vitro olgunlaşmış dolaşımdaki fibrosit seviyeleri artmıştır. Trimble ve ark.ları (136) genetik bir hastalık olan Hermansky-Pudlak sendromunun neden olduğu interstisyel akciğer hastalığı (ILD) olan hastaların hastalık aktivitesinin biyobelirteçleri olarak dolaşımdaki fibrositlerin faydasını incelemiştir. Hastaların dolaşımdaki fibrosit sayılarının arttığını ve spesifik eşikleri aşan dolaşımdaki fibrosit konsantrasyonlarının prognozu kötü etkilediğini bildirmiştir. Bu verilere bakılarak dolaşımdaki fibrositlerin ILD'lerde prognozun bir biyobelirteç maddesi olarak yararlı olabileceğini düşünülmüştür (136). Cutolo ve ark.larının (133) çalışmasında dolaşımdaki fibrositlerin yüzdesinin sistemik skleroz hastalarında sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında en az iki kat daha yüksek bulunmuştur. Borie ve ark.ları (134) 26 idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) , 9 Sistemik Sklerozlu (SSc) interstisyel akciğer hastalığı olan ve 11 tane sağlıklı kontrol grubunda bronkoalveoler lavaj (BAL)'da dolaşımdaki fibrosit düzeyi bakmışlardır. İPF'de 14 (%54) ve SSc hastalarında 5 (%55) kişi de dolaşımdaki fibrosit tespit edilmiş, kontrol grubunda hiç dolaşımdaki fibrosit tespit edilmemiştir (134). Karafin ve ark.larının (127) çalışmasında sağlıklı kontrollere kıyasla, orak hücreli anemisi (OHA) olan çocuklarda dolaşımdaki fibrosit seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Hemoliz sonucunda ortaya çıkan hipoksinin artan dolaşımdaki fibrosit seviyelerinden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (127). LaPar ve ark.larının (128) çalışmasına göre artan dolaşımdaki fibrosit seviyeleri, akciğer transplantasyonunu sonrası bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) gelişimi ile korele bulunmuştur. Artan dolaşımdaki fibrosit seviyeleri ile ilerleyen BOS aşaması arasında pozitif yönde ilişki tespit edilmiştir. Dolaşımdaki fibrositlerin ölçümü, akciğer nakli hastalarında yeni bir biyobelirteç ve BOS gelişimi için olası terapötik hedef olarak

görev yapabileceği öne sürülmüştür (128). Tüm bu literatür bulguları kronik inflamasyonla giden ve ilerleyici akciğer hasarına neden olan hastalıklarda dolaşımdaki fibrosit seviyesinin arttığını desteklemektedir. Bu sonuçlar kronik inflamasyonla giden KF hastalarında dolaşımdaki fibrosit düzeylerini yüksek olarak tespit etmemizi desteklemektedir. KF' deki artmış dolaşımdaki fibrosit düzeylerinin oluşacak akciğer hasarının patofizyolojisinde rolü olabileceğini desteklemektedir.

Kistik fibrozisli hastaların atak dönemindeki dolaşımdaki fibrosit düzeyleri ile kontrol grubunun dolaşımdaki fibrosit düzeyleri arasında farklılık bulunamadı. KF'de akciğer hasarına neden olan akut akciğer alevlenmelerinde dolaşımdaki fibrositlerin artmaması açıklanması gereken önemli bir konudur. RA'lı hastalarda yapılan çalışmada dolaşımdaki fibrosit düzeyleri RA aktivasyonunda yükselmemiştir (132). Li ve ark.ları (5) yaptığı çalışmada ise ARDS olgularında dolaşımdaki fibrosit düzeylerinin artmadığını tespit etmişlerdir. ARDS akut bir olay olduğundan fibrotik bir hastalık olmamasına bağlı olabileceği varsayılmıştır (5). Literatürde ARDS'de dolaşımdaki fibrosit sayısının artmadığını öne süren başka çalışma da mevcuttur (122). Benzer olarak Borie ve ark.larının (134) çalışmasında akut alevlenmeli İPF hastalarında dolaşımdaki fibrosit sayıları artmamış olarak bulunmuştur. Bu bulgular çalışmadaki hastalarda akut dönemde dolaşımdaki fibrosit düzeylerinin artmamasını desteklemektedir. Tam tersine Moeller ve ark.ları (122), interstisyel pulmoner fibroz hastalarının akut alevlenmesi sırasında periferik kandaki dolaşımdaki fibrosit sayısının artmış olduğunu bulmuştur. Dolaşımdaki fibrositlerin kronik enflamasyondaki efektör hücreler olarak ortaya çıktığı ve kronik enflamatuvar durumun patogenezinde rol aldığı bilinmektedir (8). Çalışma bulgularına tezat literatürde yayınlar olsa da KF hastalarında atak döneminde dolaşımdaki fibrosit sayısının azalmasının sebebi akut inflamasyon durumunda immatür nötrofil öncüllerinin periferik kanda görülmesi yani diğer bir tabirle sola kayma nedeniyle göreceli olarak dolaşımdaki fibrosit sayısı azalmış olabilir. Dolaşımdaki fibrositlerin doku hasarı tamirinde rol alması ve yukarıda belirtilen hastalıklarla kistik fibrozis etyopatogenezindeki farklılıklar göz önüne alındığında stabil dönemde dolaşımdaki fibrosit düzeylerinin atak dönemine göre yüksek olmasının nedeni oluşan doku hasarını tamir etmek için artmış dolaşımdaki fibrosit ihtiyacına bağlı olabilir. Bu konularda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kistik fibrozis atak grubunda dolaşımdaki fibrosit sayısı ile monosit sayısı arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptandı. Just ve ark.larının RA, RA-ILD, astım hastalarında yaptığı çalışmada da benzer şekilde monosit sayısı ile dolaşımdaki fibrosit arasında korelasyon saptanmıştır (132). KF atak grubu ile KF hastaları arasında monosit yüzdesi açısından farklılık olmasa da KF atak grubunda monosit yüzdesi atak olmayan döneme göre azalmıştır. Bu bulgu atak grubunda sola kayma ve orantısız monosit azalmasından dolayı dolaşımdaki fibrosit düzeylerindeki azalmayı destekleyen bir bulgu olduğu düşünülmüştür.

Çocukluk çağının tüm hastalıklarında olduğu gibi KF'li bir hastanın değerlendirilmesi de büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesiyle başlar. KF'te beslenme durumu ile akciğer fonksiyonları arasında yakın ilişki vardır. Beslenme durumu kötüleştikçe akciğer fonksiyonları kötüleşir ve akciğer fonksiyonları kötüleştikçe beslenme de zorlaşır. Bu nedenle KF hastalarında VKİ azaldıkça akciğer fonksiyonlarıyla ters korelasyon gösteren dolaşımdaki fibrosit sayısının artması beklenir ancak bu çalışmada KF hastalarında VKİ ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum yetersiz sayıda hasta olduğundan yada nutrisyonel destek günümüzde çok iyi yapıldığından bu çalışmadaki hastaların çoğunluğunun hafif malnutre grupta yer aldığından kaynaklanabilir. Bilgilerimiz dahilinde literatürde dolaşımdaki fibrosit sayıları ve VKİ arasında bir bağlantı tanımlayan hiçbir çalışma yoktur.

Kistik fibrozis hastalarında SFT'deki FVC ve FEV1 yüzdeleri ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca SFT'deki FVC ve FEV1 yüzdelerine göre hastalar gruplandırılıp dolaşımdaki fibrosit sayıları ile karşılaştırıldığında da aralarında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmayı destekler şekilde Moeller ve ark.ları (122); İPF'li hastalarda dolaşımdaki fibrosit sayıları ile akciğer fonksiyon parametreleri arasında bir ilişki bulamamıştır. Tezat olarak Wang ve ark.larının (112) yaptığı çalışmada, kronik obstrüktif astımlı hastaların periferik kanındaki dolaşımdaki fibrositlerin yüzdesi ile SFT'deki FEV1 yüzdesindeki yıllık düşüşün ortalama eğimi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Aynı şekilde RA-ILD ve şiddetli astım hastalarında yapılan başka bir çalışmada dolaşımdaki fibrosit seviyeleri ile FEV1 arasında korelasyon saptanmıştır. Bu durumun solunum yollarında devam eden remodelling

sürecinden kaynaklanabileceğini ve bunun da SFT’de düşük ventilasyon değerlerinin azalmasına neden olabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca RA’de artmış fibrosit düzeyleri karbonmonoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi (DLCO)’nde azalma ile ilişkili bulunmuştur (132). Literatürde astım hastalarında dolaşımdaki fibrosit sayısı arttıkça FEV1 değerinde düşüklük saptanan farklı çalışmalar da vardır (135,139). KF hastalarına dolaşımdaki fibrosit ile FEV1 ve FVC yüzdeleri arasında korelasyon saptanamamasının nedeni hasta popülasyonunun düşük yaş grubunda olmasından ötürü SFT’nin her hastaya uygulanamaması ve hasta sayısının az olması olabilir. Ayrıca bu hastalara pletismografi yapılamamıştır. Bu yüzden DLCO ile ilişkisine bakılamamıştır.

Kistik fibrozis hastaları Bhalla ve ark.nın (141) sunduğu puanlama sistemindeki verilere göre değerlendirildiğinde dolaşımdaki fibrosit sayısı ile HRCT’de etkilenme arasında pozitif yönlü korelasyon bulunamamıştır. Bu çalışmayı destekler şekilde Moeller ve ark.ları (122); İPF’li hastalarda dolaşımdaki fibrosit sayısı ile HRCT skorları arasında bir ilişki bulamamışlardır. Li ve ark.ları (5)’nin BPD’li hastalarda yaptığı çalışmada dolaşımdaki fibrosit sayıları ile radyolojik şiddet skorları ile korelasyon bulamamıştır.

Demirkazık ve ark.larının (140) çalışmasından yola çıkarak hastaların akciğer grafileri Shwachman-Kulczycki skorlama sistemindeki bulgulara göre değerlendirildiğinde KF hastalarında dolaşımdaki fibrosit sayısı ile akciğer grafilerindeki bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Literatürde de bu çalışmayı destekler şekilde dolaşımdaki fibrosit sayısının artması akciğer grafisi bulguları ile korele olmayan çalışma mevcuttur (132).

Kistik fibrozis hastalarında psödomonas enfeksiyonu ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasındaki ilişki karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda (%87) enfeksiyon yoktur. Bu nedenle fark tespit edilememiş olabilir. Literatür tarandığında ise psödomonas enfeksiyonu ile dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında yapılmış bir çalışma bulunamamıştır.

Kistik fibrozis hastalarında periferik kanda bakılan CRP ve nötrofil değeriyle dolaşımdaki fibrosit sayısı arasında korelasyon bulunamamış olup sadece atakta olan hastalarda dolaşımdaki fibrosit sayısı ile CRP sayısı arasında korelasyon saptandı. Bu, dolaşımdaki fibrositlerin geleneksel bir inflamasyon belirteci olarak

kullanılmayacağını göstermektedir. Borie ve ark.larının (134) çalışmasında İPF hastalarında BAL'daki fibrositlerin sayısı BAL makrofaj sayılarıyla pozitif ve BAL nötrofil sayılarıyla negatif korele olarak bulunmuştur ancak lenfosit ve eozinofil sayılarıyla ile korelasyon göstermemiştir. Just ve ark.larının (132) RA-ILD hastalarında yaptığı çalışmada; yüksek lökosit seviyelerine, dolaşımdaki fibrosit seviyelerinde artış eşlik etmiştir. Ancak bu duruma tezat olarak CRP değeri normal (medyan 2.7 mg / L) olan hastalarda yüksek olana (medyan 28 mg / L) göre dolaşımdaki fibrosit sayısı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Çalışmanın kısıtlılıkları; olgu sayısının az olması, atak hastalarının az olması, hastalara pletismografi yapılamaması ve BAL'da fibrosit düzeyi bakılamamasıdır.

Bilgilerimiz dahilinde KF hastalarında dolaşımdaki fibrosit düzeyini inceleyen bir çalışma olmadığı için bulguların gelecekteki çalışmaları ışık tutması beklenmektedir. Dolaşımdaki fibrositlerin KF hastalık patogenezindeki rolünü belirlemek için ileri çalışmalara da ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

1. KF hasta grubunda dolaşımdaki fibrositler belirgin olarak artmış bulunmuştur.
2. KF etyopatogenezinde dolaşımdaki fibrositlerin rolü olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Hangül M, Pekcan S, Köse M, et al. The Incidence of Cystic Fibrosis in the Central Region of Anatolia in Turkey Between 2015 and 2016. *Balkan Med J* 2019;36:179–83.
2. Quinton MP. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. *Physiol Rev* 1999; 79: 3-22.
3. Lukacs GL, Verkman AS. CFTR: Folding, Misfolding and Correcting The F508del Conformational Defect. *Trends Mol Med* 2012; 18: 81–91.
4. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic Fibrosis: Insight Into CFTR Pathophysiology and Pharmacotherapy. *Clin Biochem* 2012; 45: 1132–44.
5. Li C, Li X, Deng C, Guo C. Circulating Fibrocytes Are Increased in Neonates with Bronchopulmonary Dysplasia. *PLoS One* 2016;11:1-2
6. Metz CN. Fibrocytes: a unique cell population implicated in wound healing. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1342–50.
7. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med.* 1994;1:71–81.
8. Abe R, Donnelly C, Peng T, Bucala R, Metz CN. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *J Immunol* 2001;166:7556–62.
9. Mori L, Bellini A, Stacey MA, Schmidt M, Mattoli S. Fibrocytes contribute to the myofibroblast population in wounded skin and originate from the bone marrow. *Exp Cell Res* 2005;304:81–90.
10. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938;56:344-99.
11. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23:545-9.

12. Knowlton RG, Cohen-Haguenaer O, Van Cong N et al. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature* 1985; 318: 380-2.
13. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
14. Hamosh A, Scott A, Amberger J, Bocchini CA, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), A knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res* 2005;33:514-7.
15. Bradbury A, Jilling G, Sorscher J, Bridges RJ, Kirk KL. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. *Science* 1992; 256: 530-2.
16. Randak C, Welsh J. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell* 2003;115: 837-50.
17. Reddy M, Light M, Quinton P. Activation of the epithelial Na channel (ENaC) requires CFTR Cl-channel function. *Nature* 1999;402:301-4
18. Kiper N, Yalçın E. Kistik Fibrozis. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2003;12:131-3.
19. Ratjen A. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care*.2009;54:595-605.
20. Boucher C. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 157-70.
21. Southern W. Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. *Respiration* 2007; 74: 241-51.
22. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007;62:360–7.
23. Burgel R, Nadel A. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008; 32: 1068-81.
24. Machen E. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291:218-30.

25. 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;3:1-2.
26. Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2006;91:786-8.
27. Dubin PJ, McAllister F, Kolls K. Is cystic fibrosis a TH17 disease? *Inflamm Res* 2007; 56: 221-7.
28. Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 783-95.
29. Petit-Bertron F, Tabary O, Corvol H, et al. Circulating and airway neutrophils in cystic fibrosis display different TLR expression and responsiveness to interleukin-10. *Cytokine* 2008; 41: 54-60.
30. Cowburn S, Condliffe M, Farahi N, Summers C, Chilvers ER. Advances in neutrophil biology: clinical implications. *Chest* 2008; 134: 606-12.
31. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children* (7th ed). Saunders, Philadelphia 2006;7:866-72.
32. Fleischer C, Manning A, Jeanty P, Romero R. *Sonography in obstetrics and gynecology: principles and practice* (6th ed), Appleton & Lange, Nashville 2001;6:257-63.
33. Çetin İ. Kistik fibroziste solunum sistemi belirtileri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23:1506-10.
34. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *The Lancet*, London 1993;341:1065-9.
35. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Dig Dis Sci* 2015;60:1903-13.
36. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 67-70.
37. Yüce A. Kistik fibroziste gastrointestinal tutulum. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2002; 23: 157-70.

38. Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimarães RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75: 806-13.
39. Wiatrak BJ, Myer CM, Cotton RT. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *Am J Dis Child* 1993; 147: 258-60.
40. Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16: 231-6.
41. Elmas C. Kistik fibroziste diğer sistem belirti ve bulguları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 179-96.
42. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 1081-6.
43. Balfour IM, Elborn JS. Clinical aspects of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A (eds), *Cystic Fibrosis* (3rd ed). Hodder Arnold, London 2007; 137-291.
44. Davis PD. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, et al (eds), *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children*. Saunders, Philadelphia 2006;7: 873-87.
45. Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003; 361: 681-9.
46. Davis D. Pulmonary disease in cystic fibrosis. *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children*. Philadelphia 2006;7: 873-87.
47. McCormick J, Green W, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet* 2002;10:583-90.
48. Mastella G, Rainisio M, Harms K, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J* 2000; 16: 464-71.
49. Hubert D, Fajac I, Bienvenu T, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in adults with diffuse bronchiectasis. *J Cyst Fibros* 2004;59:971-6.

50. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004;126:1215-24.
51. Farrell M, Rosenstein J, White B, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153:4-14.
52. Üstü Y, Ugurlu M. National Early Diagnosis and Screening Program: Cystic Fibrosis Ankara Med J 2016;16:239-41.
53. Gabriel E, Brigman N, Koller H, Boucher RC, Stutts MJ. Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. *Science* 1994;266:107-9.
54. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 179-96
55. Tiddens H, Rosenfeld M. Respiratory Manifestations. In *Pediatric Respiratory Medicine* (2nd ed) Livingstone, Newyork 2008.
56. Rosenfeld M. Serum and lower respiratory tract tobramycin concentrations produced by inhaled tobramycin. *J Pediatr* 1999;19: 106-7.
57. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla E. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr* 2006; 148: 259-64.
58. Doğru D. Kistik fibrozisli hastalarda solunum sistemi tedavisi. In: E. Dağlı ve F. Karakoç (eds), *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007; 231-6.
59. Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, et al. Prevalence and clinical Mignificance of *Staphylococcus aureus* smallcolony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 168-72.
60. Conway S, Denton M. *Staphylococcus aureus* and MRSA. In: Bush A, Alton EFW, Davies JC, et al (eds), *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Karger AG, Switzerland 2006; 153-9.

61. Aswani N, Taylor J, McGaw J, Pickering M, Rigby AS. Pubertal growth and development in cystic fibrosis: a retrospective review. *Acta Paediatr*, 2003;92:1029-32.
62. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2011;12:1-140.
63. Yousef S, Solomon GM , Brody A, Rowe SM, Colin AA. Improved clinical and radiographic outcomes after treatment with ivacaftor in a young adult with cystic fibrosis with the P67L CFTR mutation. *Chest* 2015;147:79-82.
64. Aurora P, Carby M, Sweet S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:589-94.
65. Kalnins D, Durie R, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:348-54.
66. Stallings A, Stark J, Robinson A, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108: 832-9.
67. Doğru D. Kistik Fibrozis tanı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002;23:209-17.
68. Davies JC, Wainwright CE , Canny GJ et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1219-25
69. Davies JC, Cunningham S , Harris WT, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016;4:107-15.
70. Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 26;1-98
71. Guimbellot J, Jyotiv, Steven MR. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: Progress and challenges. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:4-14.

72. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:220-31.
73. Schmitz A, Famulok M. Chemical biology: ignore the nonsense. *Nature*. 2007;447:42-3.
74. Newacheck W, Stoddard J. Prevalence and impact of multiple childhood chronic illnesses. *J Pediatr* 1994;124:40-8.
75. Miller S, Hall D, Clayton C, Nelson R. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. *Thorax* 1995;50:165-9.
76. Pontan M, Wagener J, Pasta D, et al. Pulmozyme®(dornase alfa) use is associated with a slower rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:337-9.
77. Pontikoglou C, Deschaseaux F, Sensebé L, Papadaki HA . Bone marrow mesenchymal stem cells: biological properties and their role in hematopoiesis and hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cell Rev Rep*. 2011;7:569–89.
78. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*. 1999;5:434–8.
79. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008;214:199–21.
80. Quan TE, Cowper S, Wu SP, Bockenstedt LK , Bucala R. Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:598–606.
81. Chesney J, Metz C, Stavitsky AB, Bacher M , Bucala R . Regulated production of type I collagen and inflammatory cytokines by peripheral blood fibrocytes. *J Immunol* 1998;160:419–25.
82. Bucala R. Circulating fibrocytes: cellular basis for NSF. *J Am Coll Radiol* 2008;5:36–9.

83. Cox N, Pilling D, Gomer RH. NaCl potentiates human fibrocyte differentiation. *PLoS One* 2012;7:1-9.
84. Pilling D, Gomer RH. Differentiation of circulating monocytes into fibroblast-like cells. *Methods Mol Biol.* 2012;904:191–206.
85. Curran TA, Ghahary A. Evidence of a role for fibrocyte and keratinocyte-like cells in the formation of hypertrophic scars. *J Burn Care Res* 2013;34:227–31.
86. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005;5:953–64
87. Tacke F, Randolph GJ. Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets. *Immunobiology* 2006;211:609–18.
88. Niedermeier M, Reich B, Rodriguez Gomez M, et al. CD4+ T cells control the differentiation of Gr1+ monocytes into fibrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:17892–7.
89. Shao DD, Suresh R, Vakil V, Gomer RH, Boncuklanma D. Pivotal Advance: Th-1 cytokines inhibit, and Th-2 cytokines promote fibrocyte differentiation. *J Leukoc Biol* 2008;83:1323–33.
90. Medina A, Ghahary A. Reprogrammed fibrocytes induce a mixed Th1/Th2 cytokine response of naive CD4(+) T cells. *Mol Cell Biochem* 2011;346:89–94.
91. Crawford JR, Pilling D, Gomer RH. FcγRI mediates serum amyloid P inhibition of fibrocyte differentiation. *J Leukoc Biol* 2012;92:699–711.
92. Maharjan AS, Pilling D, Gomer RH. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially regulate human fibrocyte differentiation. *PLoS One* 2011;6:1-9
93. Peng H, Herzog EL. Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:491–6.
94. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. The role of fibrocytes in fibrotic diseases of the lungs and heart. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011;4:2-2.
95. Pilling D, Fan T, Huang D, Kaul B, Gomer RH. Identification of markers that distinguish monocyte-derived fibrocytes from monocytes, macrophages, and fibroblasts. *PLoS One* 2009;4:1-18.

96. Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest* 2004;114:438–46.
97. Schmidt M, Sun G, Stacey MA, Mori L, Mattoli S. Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma. *J. Immunol* 2003; 171:380-9.
98. Chauhan H, Abraham A, Phillips JR, Pringle JH, Walker RA, Jones JL. There is more than one kind of myofibroblast: analysis of CD34 expression in benign, in situ, and invasive breast lesions. *J Clin Pathol* 2003;56:271–6.
99. Chesney J, Bacher M, Bender A, Bucala R. The peripheral blood fibrocyte is a potent antigen-presenting cell capable of priming naive T cells in situ. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6307–12.
100. Hartlapp I, Abe R, Saeed RW et al. Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis in vivo. *FASEB J* 2001;15:2215–24.
101. Moore BB, Murray L, Das A, Wilke CA, Herrygers AB, Toews GB. The role of CCL12 in the recruitment of fibrocytes and lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;35:175–81.
102. Moore BB, Kolodsick JE, Thannickal VJ, et al. CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrotic injury. *Am J Pathol* 2005;166:675–84.
103. Al M, González E, Rojas M, et al. Activation of alveolar macrophages via the alternative pathway in herpesvirus-induced lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;35:466–73.
104. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8407–11.
105. Bellini A, Mattoli S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Lab Invest* 2007;87:858–70.

106. Bianchetti L, Marini MA, Isgrò M, Bellini A, Schmidt M, Mattoli S. IL-33 promotes the migration and proliferation of circulating fibrocytes from patients with allergen-exacerbated asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;426:116–21.
107. Mathai SK, Gulati M, Peng X, et al. Circulating monocytes from systemic sclerosis patients with interstitial lung disease show an enhanced profibrotic phenotype. *Lab Invest*. 2010;90:812–23.
108. Hong KM, Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, Strieter RM. Differentiation of human circulating fibrocytes as mediated by transforming growth factor-beta and peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 2007;282:22910–20.
109. Kao HK, Belperio JA, Keane MP, Li Q, Orgill DP, Guo L. Peripheral blood fibrocytes: enhancement of wound healing by cell proliferation, re-epithelialization, contraction, and angiogenesis. *Ann Surg* 2011;254:1066–74.
110. Neveu WA, Mills ST, Staitieh BS, Sueblinvong V. TGF- β 1 epigenetically modifies Thy-1 expression in primary lung fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015;309:616–26.
111. Xu J, Kisseleva T. Bone marrow-derived fibrocytes contribute to liver fibrosis. *Exp Biol Med* 2015;240:691–700.
112. Wang CH, Huang CD, Lin HC et al. Increased circulating fibrocytes in asthma with chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:583–91.
113. Kisseleva T, Brenner DA. Fibrogenesis of parenchymal organs. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:338–42.
114. Boon MR, Horst G, Pluging G, Tamsma JT, Smit JW, Rensen PC. Bone morphogenetic protein 7: a broad-spectrum growth factor with multiple target therapeutic potency. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011;22:221–29.
115. Lee SY, Kim SI, Choi ME. Therapeutic targets for treating fibrotic kidney diseases. *Transl Res*. 2015;165:512–30.

116. Qin W, Chung AC, Huang XR, et al. TGF- β /Smad3 signaling promotes renal fibrosis by inhibiting miR-29. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1462–74.
117. Kose M, Pekcan S, Kiper N, et al. Doll-like face: Is it an underestimated clinical presentation of cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43: 634-7.
118. Cao T, Rajasingh S, Rajasingh J. Circulating fibrocytes serve as a marker for clinical diagnosis. *Ann Transl Med*. 2016;4:1-4.
119. Wood BP. Cystic fibrosis. *Radiology* 1997;204:1–10.
120. Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease: progress in basic and clinical science. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:462–8.
121. Lei PP, Qu YQ, Shuai Q, et al. Fibrocytes are associated with the fibrosis of coronary heart disease. *Pathol Res Pract* 2013;209:36–43
122. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 179: 588–94.
123. Mehrad B, Burdick M, Zisman D, Keane P, Belpario J, Strieter R. Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353:104-08.
124. Alhamad EH, Shakoor Z, Al-Kassimi FA, et al. Rapid detection of circulating fibrocytes by flowcytometry in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Med* 2015;10:279–83.
125. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. Fibrocytes: bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:535–42.
126. Shipe R, Burdick MD, Strieter BA, et al. Number, activation, and differentiation of circulating fibrocytes correlate with asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:750–7.
127. Karafin MS, Dogra S, Rodeghier M, et al. Increased circulating fibrocytes are associated with higher reticulocyte percent in children with sickle cell anemia. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:295–9.

128. LaPar DJ, Burdick MD, Emamina A, et al. Circulating fibrocytes correlate with bronchiolitis obliterans syndrome development after lung transplantation: a novel clinical biomarker. *Ann Thorac Surg* 2011;92:470–7.
129. Saunders R, Siddiqui S, Kaur D, et al. Fibrocyte localization to the airway smooth muscle is a feature of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:376–84.
130. Ak W, Newby C, Hartley RA, et al. Myeloid-derived suppressor cell-like fibrocytes are increased and associated with preserved lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy* 2017;72:645-55.
131. Dupin I, Thumerel M, Maurat E. Fibrocyte accumulation in the airway walls of COPD patients. *Eur Respir J*. 2019,54 (3):1-3.
132. Just SA, Lindegaard H, Hejbøl EK, et al. Fibrocyte measurement in peripheral blood correlates with number of cultured mature fibrocytes in vitro and is a potential biomarker for interstitial lung disease in Rheumatoid Arthritis. *Respir Res* 2017;18:141.
133. Cutolo M, Soldano S, Montagna P, et al. Effects of CTLA4-Ig treatment on circulating fibrocytes and skin fibroblasts from the same systemic sclerosis patients: an in vitro assay. *Arthritis Res Ther* 2018;20:157.
134. Borie R, Quesnel C, Phin S, et al. Detection of alveolar fibrocytes in idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis. *PLoS One*. 2013;8:1-8.
135. Lo CY, Michaeloudes C, Bhavsar PK, et al. Increased phenotypic differentiation and reduced corticosteroid sensitivity of fibrocytes in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1186–95.
136. Trimble A, Gochuico BR, Markello TC, et al. Circulating fibrocytes as biomarker of prognosis in Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1395–401.
137. Liou TG, Adler FR, Argel N, et al. Prospective multicenter randomized patient recruitment and sample collection to enable future measurements of sputum biomarkers of inflammation in an observational study of cystic fibrosis. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19:88-97.

138. Hung CH, Wang CC, Suen JL, et al. Altered pattern of monocyte differentiation and monocyte-derived TGF- β 1 in severe asthma. *Sci Rep* 2018;8:919-38.
139. Herzog EL, Bucala R. Fibrocytes in health and disease. *Exp Hematol Oncol* 2010;38:548–56.
140. Demirkazık FB, Arıyürek OM, Özçelik U, Göçmen A, Hassanabad HK, Kiper N. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic score. *Eur J Radiol* 2001; 37: 54-9.
141. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: Scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991;179:783–8.



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Pınar Aslan YAŞAR'a ait "Kistik Fibrozisli Hastalarda Akciğer Fibrozisi ile Dolaşımdaki Fibrositler Arasındaki İlişki" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

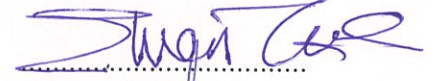
Tarih: 23/10/2019

İmza:

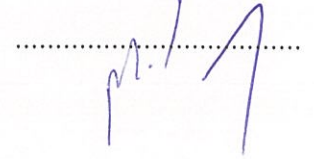
Başkan : Prof. Dr. Mehmet KÖSE (Danışman)


.....

Üye : Doç. Dr. Ekrem ÜNAL


.....

Üye : Doç. Dr. Mustafa ARGUN


.....