Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi 2024

Editörler

Yasemin GÖKDEMİR

Deniz DOĞRU ERSÖZ

www.toraks.org.tr

Kistik Fibrozis
Tanı ve Tedavi Rehberi
2024

Editörler
Yasemin GÖKDEMİR
Deniz DOĞRU ERSÖZ

Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi 2024

Editörler
Yasemin Gökdemir
Deniz Doğru Ersöz

ISBN: 978-625-6615-08-3

Yayın Tarihi: Haziran 2024

Türk Toraks Derneği
Turan Güneş Bulvarı No: 175/19 Çankaya-Ankara
Telefon: 0312 490 40 50 - Faks: 0312 490 41 42
toraks@toraks.org.tr - www.toraks.org.tr
Yayıncı Sertifika No: 43794

Sosyal Medya
Halk Sayfası: http://www.toraks.org.tr/
Facebook: @hayatnefeslebaslar

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07
www.bulustasarim.com.tr E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Bu rehberin basım ve yayın hakları Türk Toraks Derneği'ne aittir. Türk Toraks Derneği'nin yazılı izni olmaksızın bu rehberin hiçbir bölümü basılamaz, elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz ve kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz.

YAZARLAR *(alfabetik sırayla yazılmıştır)*

Alev Özön
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

Ali Cemal Yumuşakhuylu
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul

Ali Özdemir
Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü, Mersin

Arif Şahin Kut
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Aslı Nur Ören Leblebici
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul

Ayşe Ayzıt Kılınç Sakallı
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs
Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Ayşe Süleyman
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları
Bilim Dalı, İstanbul

Ayşe Tana Aslan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Ayşen Başaran
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

Ayşen Bingöl
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

Bilge Şahin
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Bülent Karadağ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Cansu Yılmaz Yeğit
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul

Demet Can
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Balıkesir

Deniz Doğru Ersöz
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Deniz İnal İnce
Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Fakültesi Anabilim Dalı, Ankara

Derya Ufuk Altuntaş
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalı, Adana

Didem Dayangaç Erden
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Dilber Ademhan Tural
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Ebru Damadoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Ebru Yalçın
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Ela Erdem Eralp
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Elif Dağlı
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Engin Tutar
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Erkan Çakır
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Ersin Gümüş
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Esen Demir
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Fazilet Karakoç
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

YAZARLAR *(alfabetik sırayla yazılmıştır)*

Figen Gülen
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Güzin Cinel
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Haluk Çokuğraş
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs
Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Hasan Özen
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Hasan Yüksel
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

Hülya Demir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Mehmet Köse
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

Nagehan Emiralioğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Nazan Çobanoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Nevin Uzuner
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Alerji ve Klinik İmmunoloji Bilim Dalı, İzmir

Nural Kiper
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Ömer Faruk Beşer
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul

Özge Yılmaz
Manisa Celal Bayar Üniversitesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

Pınar Ergenekon
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Saniye Girit
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Sebla Gökçe
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Psikiyatrisi Ana Bilim Dalı, İstanbul

Sedat Öktem
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Şehnaz Olgun Yıldızeli
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım
Anabilim Dalı, İstanbul

Sevgi Pekcan
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı,
Konya

Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Uğur Özçelik
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Velat Şen
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Diyarbakır

Yasemin Gökdemir
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Yavuz Gündoğdu
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul

Zeynep Seda Uyan
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Zeynep Tamay
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları
Bilim Dalı, İstanbul

KISALTMALAR

ABC: ATP-Binding Cassette
ABD: Amerika Birleşik Devleti
ABPA: Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
ADB: Amerikan Diyabet Birliği
AGEP: Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz
AOM: Akut otitis media
ARB: Aside dirençli bakteri
ATS: American Thoracic Society
A. xylosoxidans: *Achromobacter xylosoxidans*
BAL: Bronkoalveolar lavaj
BCG: Bacillus Calmette-Guérin
BIPAP: "Bilevel" pozitif hava yolu basıncı
BKİ: Beden kütle indeksi
BT: Bilgisayarlı tomografi
B. cepacia: *Burkholderia cepacia*
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
CFF: Amerika Kistik Fibrozis Vakfı
CPAP: Continuous positive airway pressure (Devamlı pozitif hava yolu basıncı)
CRP: C-reaktif protein
ÇİD: Çoklu ilaca dirençli
DİOS: Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
DEXA: Çift enerjili X-ışını emilim ölçümü (dual energy X-ray absorptiometry)
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DRESS: Drug Rush and Eosinophilia with Systemic Symptoms Sendromu (İlaçla indüklenen hipersensitivite sendromu)
ECFS: Avrupa Kistik Fibrozis Derneği
ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EGA: Sekanslama ile genişletilmiş genetik analiz
EKO: Ekokardiyografi
ELX: Eleksakaftor
ENaC: Epitelyal sodyum kanalı
EOM: Efüzyonlu otitis media
EPAP: Ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı
EPY: Ekzokrin pankreas yetmezliği
ESPEN: Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği
ESPGHAN: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
ESC: Endoskopik sinüs cerrahisi
FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FDE: Fiks ilaç erupsiyonu
FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar akım
GBFDE: Generalized Bullous Fixed Drug Eruptions (Jeneralize büllöz fiks ilaç erupsiyonu)
GK: Glukokortikoid
GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı
GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
HS: Hipertonik salin
***H.influenza*:** *Haemophilus influenza*
***H. pylori*:** *Helicobacter pylori*
ICM: İntestinal akım ölçümü
IDSA: Infectious Diseases Society of America
IFN: İnterferon
IGRA: İnterferon gama salınım testleri
IKS: İnhale kortikosteroid
IL: İnterlökin
IPAP: İnspiratuar pozitif hava yolu basıncı
IRT: İmmün reaktif tripsinojen
IVA: İvakaftor
iv: İntravenöz
KBB: Kulak burun boğaz
KBVDY: Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu
KF: Kistik fibrozis
KFBD: KF'e bağlı diyabet
KFİB: KFTR ilişkili bozukluk/hastalık
KFİD: Kistik fibrozis ilişkili diyabet
KFKOT: KF yenidoğan tarama pozitif, belirsiz hastalık/KF kesin olmayan tanı
KFTR: Kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör
KHO: Karbonhidrat
KİMS: KF transmembran iletkenlik düzenleyici ile ilişkili metabolik sendrom
KRS: Kronik rinosinüzit
LCI: Akciğer temizleme indeksi
LUM: Lumakaftor
MABSC: *Mycobacterium abscessus* complex
MAC: *Mycobacterium avium* complex
MLPA: Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplication
MRI: Manyetik rezonans görüntüleme
MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*
MSSA: Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*
NAC: N-asetil sistein
NFkB: Nükleer faktör kappa B
NIV: Noninvaziv ventilasyon

KISALTMALAR

NK: Natural killer
NPD: Nazal potansiyel fark
NTM: Non-Tüberküloz Mikobakteri
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
PA: *Pseudomonas aeruginosa*
$PaCO_2$: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PAP: Pankreatit ilişkili protein
PBS: Pseudo Bartter Sendromu
PCR: Polimeraz zincir reaksiyon
PEF: Tepe akım hızı
PEP: Pozitif ekspiratuar basınç
PERT: Pankreatik enzim replasman tedavisi
PPİ: Proton pompa inhibitörü
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
rhDNase: Rekombinan human dornaz alfa
rhBH: Rekombinan insan büyüme hormonu
RIG-1: Retinoik asit ile indüklenebilir gen
RNA: Ribonükleik asit
RSV: Respiratuar sinsityal virüs
SA: *Staphylococcus aureus*
SCV: Küçük koloni varyant, Small colony variant
SDRIFE: Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema
SFT: Solunum fonksiyon testi
SİBO: Small intestinal bacterial overgrowth (İnce bağırsaklarda aşırı bakteri üremesi)
SJS: Stevens Johnson Sendromu
Sp02: Transkütanöz oksijen saturasyonu
S. maltophilia: *Stenotrophomonas maltophilia*
SNİK: Sensörinöral işitme kaybı
SSLR: Serum Sickness-Like Reactions
TDT: Tüberkülin deri testi
TEN: Toksik epidermal nekroliz
TEZ: Tezakaftor
Th1: T-helper 1
Th2: T-helper 2
TIS: Tobramisin inhalasyon solüsyonu
TLR: "Toll-like" reseptör
TM-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol
UK CF Trust: İngiltere Kistik Fibrozis Ulusal Rehberi
UKKS: Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi
VKİ: Vücut kütle indeksi
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

İÇİNDEKİLER

Yazarlar ..... **III**
Kısaltmalar ..... **V**

1. Önsöz **1**
2. Klinik Bulgular **3**
3. Tanı **9**
3.1. Genetik Analiz 9
3.2. Yenidoğan Taraması 12
3.3. Kistik Fibrozis İlişkili Metabolik Hastalık/ Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Pozitif, Belirsiz Hastalık 18
3.4. KFTR İlişkili Bozukluk /Hastalık 25
4. Solunum Sistemi Tedavisi **29**
4.1. Akut Pulmoner Alevlenme 29
4.2. Antibiyotikler 32
4.2.a İntravenöz Antibiyotik Uygulama Prensipleri 32
4.2.b Nebulize Antibiyotik Uygulama Prensipleri 38
4.3. Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisi 44
4.3.a. *Staphylococcus aureus* 44
4.3.b. *Haemophilus influenzae* 48
4.3.c. *Pseudomonas aeruginosa* 50
4.3.d. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* 54
4.3.e. *Burkholderia cepacia* complex 57
4.3.f. *Stenotrophomonas maltophilia* 58
4.3.g. *Achromobacter xylosoxidans* 61
4.4. Viral Enfeksiyonlar 64
4.5. Non-Tüberküloz Mikobakteri Enfeksiyonu Tedavisi 68
4.6. Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisi 79
4.6.a. *Aspergillus fumigatus* Akciğer Hastalıkları: Tanı, Klinik ve Tedavi 79
4.6.b. Candida Enfeksiyonlarının Tedavisi 89
4.7. Kortikosteroid Kullanımı 91
4.8. Dornaz Alfa Kullanımı 93
4.9. Hipertonik Salin Kullanımı 94
4.10. Mannitol Kullanımı 96
4.11. Bronkodilatör Kullanımı 100
4.12. Nonsteroidal Anti-İnflamatuar Tedaviler 104
4.13. Azitromisin Kullanımı 104
4.14. KFTR Modülatör Tedavileri 106
4.15. Göğüs Fizyoterapisi ve Egzersiz 114
4.16. Solunum Yetmezliği Tedavisi 120
4.17. Hemoptizi 125
4.18. Pnömotoraks 127
4.19. İlaç Allerjileri ve Desensitizasyon 129

5. Gastrointestinal Sistem Tedavisi 138
5.1. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi, Beslenme ve Tuz Desteği 138
5.2. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği Tanımı ve Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi 161
5.3. Pankreas ve Karaciğer Komplikasyonları 165
5.4. Gastrointestinal Komplikasyonlar 174
6. Endokrin Sistem Komplikasyonları 189
7. Kulak Burun Boğaz Komplikasyonları 197
8. Diğer Komplikasyonlar 201
9. Enfeksiyon Kontrolü 203
10. Kistik Fibroziste Akciğer Nakli 206
11. Çocuk, Ergen ve Ailelerinde Psikodinamik Süreçler 217
12. Kistik Fibroziste Klinik İzlem ve Yıllık Tetkikler 219
13. Kistik Fibrozisli Hastaları İzleyen Merkezlerin Özellikleri 221
14. Kistik Fibroziste Erişkin Kliniğine Geçiş 226
15. Kistik Fibrozis Tedavisinde Kullanılan İlaç Dozları Tabloları 230

TABLOLAR

Bölüm 2
Tablo 1: Yaş gruplarına göre KF hastalarında sık görülen bulgular 4
Tablo 2: Akut akciğer alevlenme bulguları 5
Tablo 3: KF hastalarında sistemlere göre semptom ve bulgular 7

Bölüm 3.1
Tablo 1: Türk KF hasta grubunda saptanan mutasyonlar ve sıklıkları 11

Bölüm 3.2
Tablo 1: Kistik fibrozis yenidoğan taramasının faydalı olmasını sağlamak için temel unsurlar 12
Tablo 2: KF için yenidoğan tarama stratejilerinde duyarlılık, özgüllük ve PPV tanımları 13
Tablo 3: KF yenidoğan taramasında en sık kullanılan stratejiler 13
Tablo 4: Farklı tarama algoritmalarının avantaj ve dezavantajları 14

Bölüm 3.3
Tablo 1: KİMS/KFKOT tanılı çocukların klinik izlem önerileri 22

Bölüm 4.1
Tablo 1: Fuchs kriterleri 29

Bölüm 4.2
Tablo 1: Aminoglikozid tedavisi verilen kistik fibrozis hastaların takibinde dikkat edilmesi gerekenler 36

Bölüm 4.3
Tablo 1: İngiltere "Royal Brompton Hastanesi" Rehberine göre MSSA Tedavisi 46

Bölüm 4.3.d
Tablo 1. MRSA eradikasyonu için önerilen oral sistemik nebülize antibiyotik, topikal tedaviler ve dozları ile çevre dekontaminasyonu önerileri 56

Bölüm 4.3.f
Tablo 1: KF'li olgularda S. maltophilia tedavisinde kullanılan antibiyotikler 59

Bölüm 4.3.g
Tablo 1: Royal Brompton Hastanesinde uygulanan KF'li hastalarda A. xylosoxidans tedavi önerileri 62

Bölüm 4.5.g
Tablo 1: Cystic Fibrosis Foundation ve European Cystic Fibrosis Society uzlaşı tavsiye kararlarından uyarlanan NTM tarama kriterleri 70
Tablo 2: NTM kaynaklı akciğer hastalığı tanı kriterleri 70
Tablo 3: Mycobacterium avium complex için tedavi önerileri 72
Tablo 4. M. abscessus için tedavi önerileri 73
Tablo 5. NTM tedavi toksisite izlemi 73
Tablo 6. Tedavi sonuçları: terimler ve tanımlamalar 74

Bölüm 4.6
Tablo 1. KF'de Aspergillus fumigatus'a bağlı klinik durumlar ve bulguları 80
Tablo 2. ABPA tanı kriterleri 81

Bölüm 4.10
Tablo 1: İnhale mannitol tolerans testi uygulaması ve değerlendirilmesi 98
Tablo 2: İnhaler tedavi uygulaması için önerilen sıra 98
Tablo 3: Uluslararası rehberlerin inhale mannitol önerileri 99

Bölüm 4.14
Tablo 1: Karaciğer transaminaz ve bilirubin yüksekliğinin izlenmesi ve öneriler 108
Tablo 2: KFTR modülatör tedavisi başlanan hastaların başlangıç ve izlem protokolü 110

Bölüm 4.15
Tablo 1. KF'te farklı havayolu temizleme tekniklerinin özellikleri 115

Bölüm 4.16
Tablo 1: Non-invaziv mekanik ventilasyonun klinik etkinliğini gösteren parametreler 123

Bölüm 4.18
Tablo 1: KF'te pnömotoraks riskini artıran klinik durumlar 127

Bölüm 4.19
Tablo 1: İlaç alerjilerinin sınıflandırılması 130
Tablo 2: İlaç alerjisi için tehlike işaretleri 132
Tablo 3: R1 yan zinciri aynı olan sık kullanılan beta-laktam antibiyotikler 133
Tablo 4: İlaç desensitizasyonu kontraendikasyonları 133
Tablo 5: İlaç desensitizasyon endikasyonları 134
Tablo 6: KF'li bir hastada 1gr seftazidim için iv desensitizasyon protokolü 134
Tablo 7: KF'li bir hastada seftazidim için iv desensitizasyon protokolü 135

Tablo 8: IVA ile desensitizasyon protokolü..... 135
Tablo 9: ELX/TEZ/IVA ile desensitizasyon protokolü..... 135
Tablo 10. TEZ/IVA ile desensitizasyon protokolü..... 136

Bölüm 5.1
Tablo 1: KF hastalarındaki enerji açığının nedenleri..... 138
Tablo 2: KF hastalarında beslenme durumu açısından risk değerlendirmesi..... 141
Tablo 3: KF'li bebekler, çocuklar ve erişkinler için önerilen günlük enerji alımı..... 145
Tablo 4: KF hastalarında önerilen günlük sodyum desteği..... 146
Tablo 5: Sağlıklı bireyler için önerilen günlük kalsiyum tüketimi..... 147
Tablo 6: KF hastalarında öngörülen günlük yağda eriyen vitamin gereksinimi..... 149
Tablo 7: KF hastalarında suda eriyen vitamin desteği gereken klinik durumlar..... 151
Tablo 8: KF hastalarında fazla kililuluk ve obeziteyi saptamak için önerilen antropometrik ölçümler..... 155

Bölüm 5.2
Tablo 1: Pankreas ekzokrin fonksiyon testleri..... 163
Tablo 2: PERT uygulama dozları..... 163

Bölüm 5.3
Tablo 1: KF ilişkili hepatobiliyer hastalıklar..... 166
Tablo 2: KF ilişkili karaciğer hastalığı için önerilen fenotipik sınıflama..... 167
Tablo 3: KF ilişkili karaciğer hastalığı için tanı kriterleri..... 169
Tablo 4. KF ilişkili karaciğer hastalığında karaciğer nakli endikasyonları ve kontrendikasyonları..... 168

Bölüm 6
Tablo 1: KFİD'de tıbbi beslenme tedavisine ilişkin önerilerin diğer T1 ve T2 DM önerileriyle karşılaştırması..... 190
Tablo 2: KFİD'de insülin tedavisinin yönetimine ilişkin ilkeler..... 190

Bölüm 9
Tablo 1: Nebulizatör cihazı temizlik ve sıcak-soğuk dezenfeksiyon yöntemleri..... 204
Tablo 2: Hastanede Nebulizatör Bakımı..... 205

Bölüm 10
Tablo 1: Cystic Fibrosis Foundation tarafından belirlenmiş nakil merkezine yönlendirilme kriterleri..... 207
Tablo 2: Akciğer nakli için kontraendikasyonlar..... 208

Bölüm 13
Tablo 1: KF merkezi için gerekli çekirdek ekip üyeleri..... 222
Tablo 2: KF merkezinde bulunması önerilen uzmanlık dalları..... 222

Bölüm 14
Tablo 1: Geçiş sürecinin 6 temel unsuru..... 228

ŞEKİLLER

Bölüm 3.1
Şekil 1. KFTR mutasyonlarının proteinin sentezlenmesine ve kanal aktivitesine göre gruplandırılması 10

Bölüm 3.2
Şekil 1. KF yenidoğan taraması akış şeması 17
Şekil 2. Yenidoğan tarama testi sonrası hastaları yönlendirme şeması 17

Bölüm 3.3
Şekil 1. "T.C. Sağlık Bakanlığı Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi"'ne göre KİMS/KFKOT tanı algoritması 20

Bölüm 3.4
Şekil 1. KFTR ilişkili hastalık tanı algoritması 25

Bölüm 4.2
Şekil 1: Kistik fibrozisli hastalarda intravenöz antibiyotik kullanım süresi için genel öneriler 34

Bölüm 4.3.c
Şekil 1. Ülkemiz için önerilen ilk kez PA üremesinde eradikasyon tedavisi 52
Şekil 2. Ülkemiz için önerilen kronik PA enfeksiyonu tedavisi 53

Bölüm 4.5.g
Şekil 1. 11 yaşında kronik Pseudomonas enfeksiyonu ve persistan M. absesus üremeleri olan bir hastanın BT bulguları 71

Bölüm 4.9
Şekil 1: KF'li hastalarda inhalasyon yolu ile verilen ilaçların ve fizyoterapinin uygulanma sırası 95

Bölüm 4.15
Şekil 1. Kistik fibrozis'te kullanılan havayolu temizleme teknikleri 114
Şekil 2. KF'te aerobik egzersiz eğitimi bileşenleri 118
Şekil 3. KF'te dirençli egzersiz eğitimi 118

Bölüm 4.19
Şekil 1: Kütanöz ilaç alerjileri için akış şeması 131

Bölüm 5.1
Şekil 1. KF'li hastalardaki beslenme yetersizliği nedenleri 139
Şekil 2. KF'te beslenme desteği 152

Bölüm 5.4
Şekil 1. KF tanılı çocuklarda akut, ciddi karın ağrısına yaklaşım 184
Şekil 2. KF'li çocuklarda kronik tekrarlayan hafif dereceli karın ağrısına yaklaşım 185

1. ÖNSÖZ

Dünyada beyaz ırkın en sık görülen kalıtsal hastalığı olarak bilinen kistik fibrozis (KF) hastalığının, günümüzde yapılan birçok çalışma ve ilerlemelere rağmen patogenezi hâlen tam olarak aydınlatılamamış, tanı ve tedavi konusunda merkezler arası tam bir fikir birliğine ulaşılamamıştır. Hastalığın tanı ve tedavisi açısından ülkemizdeki meslektaşlarımıza yol göstermesi açısından, ilk kez, 2011 yılında Türk Toraks Derneği Pediatrik Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu'nun ve Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği'nin değerli katkılarıyla "Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi" yayınlanmıştır. Bu rehberden sonra, arada geçen 13 yılda, KF konusunda hem tanı, hem de tedavi açısından çok büyük yenilikler ve gelişmeler olmuştur. Bu süre içinde, ülkemizde KF yenidoğan taraması başlatılmış ve bu tarama programı sayesinde, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yeni KF fenotipleri saptanmıştır. Ayrıca, hastalığa yol açan yeni varyantlar tarif edilmiştir. Yine günümüzde, semtomatik tedavinin yanı sıra, hastalığın altta yatan defektini düzelten Kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör modülatör ilaçlar tüm dünyada kullanıma girmiş ve hastalığın tedavisinde çığır açmıştır. Bu nedenlerle, "Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi"nin güncellenme ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

Güncellenen bu rehber, ülkemizde KF konusunda deneyimli değerli bilim insanları tarafından hazırlanmıştır. Rehber, ilk rehberde olduğu gibi, KF'in sadece akciğer hastalığı değil, tüm sistemlerin tutulumu ile ilgili geniş kapsamlı bilgileri içermekte, hastaların tanı ve tedavileri ile ilgili günümüzde dünyada bilinen son uygulamaları kapsamaktadır. Merkezler arasındaki tedavi farklılıkları olan konularda, dünyada çeşitli merkezlerde uygulanan tedavilere yer verilmiş, okuyuculara yol gösterilmeye çalışılmıştır.

Bu rehberin hazırlanmasında emeği geçen değerli yazarlara ve rehberin oluşum sürecinde ve yayımlanmasında katkıları olan Türk Toraks Derneği'ne teşekkür ederiz. Rehberin KF ile ilgilenen tüm sağlık personeline ve dolayısıyla tüm KF hastalarımıza faydalı olmasını diliyoruz.

Editörler
Yasemin Gökdemir
Deniz Doğru Ersöz

2. KLİNİK BULGULAR

Bir veya daha fazla organ/sistem bulgusu olan hastalar ter testi klor değeri 60 mmol/L veya daha yüksekse klasik veya tipik kistik fibrozis (KF) olarak tanımlanır Hastaların çoğunda üst ve alt solunum yolları, pankreas ve erkek üreme sistemi gibi çoklu organ bulgusu vardır. KF için tüm tanısal kriterlerin bir veya ikisinin olmadığı %2 oranındaki bir hasta grubunda klinik bulgular daha hafif ve ter testleri normal veya ara değerlerdedir. Bu hastalar genetik (hastalığa neden olan iki kopya Kistik fibrozis transmembran kondüktans regulatör protein (KFTR) mutasyonu) ve fonksiyonel KF kriterlerine (anormal nazal potansiyel farkı) uyuyorsa KF olarak değerlendirilmektedir. Geç çocukluk ve adölesan dönemde tanı alabilirler ve klasik KF tarama panelinde olmayan daha ender mutasyonları taşıyabilirler. Bu grup hastalar için önceki dönemlerdeki gibi non-klasik veya atipik terimleri artık önerilmemektedir (1).

KFTR mutasyonlarına bağlı olarak gelişen, ekzokrin dokulardaki klor kanal değişiklikleri, KF klinik bulgularından sorumludur. Klorür, sodyum ve bikarbonat iyonların transport bozukluğu ile akciğerler, pankreas, karaciğer, bağırsak ve üreme organlarında koyu, yapışkan sekresyonlar ile ter bezlerinden tuz atılımının artması tipik KF hastalarında çoklu organ bozukluklarının temelini oluşturur (2).

Yenidoğan tarama programlarından önce hastalar genelde klasik klinik bulgular ile başvurdukları halde ülkemizde 1 Ocak 2015 tarihinde başlayan yenidoğan tarama programı sayesinde, bulgu vermeden izleme alınan KF hastası sayısı artmıştır. 2001 yılından itibaren tarama programlarını oluşturan ülkelerde, hastaların %60-86.6'nın klinik bulgu gelişmeden saptanabildiği belirtilmiştir (3).

Başlangıç Yaşlarına Göre Semptomlar

Prenatal dönem bulguları: Hiperekojenik bağırsaklar, fetal peritonda dağınık kalsifikasyonlarla mekonyum peritoniti, bağırsak dilatasyonu, safra kesesi yokluğu gibi fetal ultrasonografi bulguları doğacak bebekte yüksek olasılıkla KF düşündürmelidir. Bu hastalarda prenatal KF taraması önerilmelidir. Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte düşük doğum kilosu ve preterm doğum yenidoğanlarda görülebilir (4-6).

Bebek ve çocuklarda başvuru bulguları: Yenidoğan taraması yapılmayan dönemlerde genellikle ilk başvuru nedenleri %20 mekonyum ileusu, %5 solunum sistemi bulguları ve %28 gelişme geriliği idi. Mekonyum ileusu genellikle ilk 2 haftada görülürken, diğer bulgular ile başvuru yaşı 14.5 (4.2-65) aydır. Ağır pankreas yetmezliği olup tedavi almayan çocuklarda hipoproteinemi, elektrolit kaybı, anemi, malabsorbsiyona bağlı gelişme geriliği görülebilmektedir (5,7,8).

Erişkin dönem başvuru bulguları: Geç başvuranlarda (%7 hasta 18 yaştan sonra) genellikle semptomlar atipiktir. Gastrointestinal bulgular, diyabet ve infertilite bu grupta çocuklardan sıktır ve daha nadir görülen genetik mutasyonlara sahip hastalardır. Pankreas fonksiyonları da genellikle normaldir (9,10).

Tablo 1'de yaş gruplarına göre sık görülen klinik bulgular ve komplikasyonları görülmektedir.

Tutulan Organ/Sisteme Göre KF Semptomları

Solunum Sistemi

Tipik bulgular persistan balgamlı öksürük, akciğer grafisinde hiperinflasyon ve solunum fonksiyon testlerinde (SFT) obstrüktif havayolu hastalığı bulgularıdır. Genetik mutasyonlar ve çevresel ve kişisel faktörlere göre başlangıç bulguları değişebilmekle birlikte SFT asemptomatik hastalarda bile bozulmuş olabilir. KFTR mutasyonları, hücre yüzeyinde klor ve su değişiminin bozulmasına yol açar. Bu durum, sekresyonların yapısını değiştirir ve koyu, yoğun sekresyonlar oluşur. Bu sekresyonlar küçük havayollarını tıkayarak, havayollarının temizlenmesini engeller. Artan enfeksiyon yatkınlığıyla birlikte hastalık ilerler. KF hastalığında sık görülen mikroorganizmalar nedeniyle kronik bronşit, yineleyen enfeksiyonlar ve inflamasyon artar. Ayrıca, kartilaj dokusunun desteğinin kaybolması ve kas dokusunun tonusunun azalması bronş duvarlarında hasara ve bronşektazi gelişimine neden olur (11). Genel kullanım ve klinik araştırmalar için henüz va-

Tablo 1: Yaş gruplarına göre KF hastalarında sık görülen bulgular.

Yenidoğan dönemi	Süt çocukluğu dönemi	Çocukluk dönemi	Adölesan / erişkin
Öksürük, vizing, takipne, retraksiyon	Sık üst solunum yolu enfeksiyonu	Tekrarlayan sinüzit, nazal polip	Sinüzit
Akciğer grafisinde havalanma fazlalığı	Tekrarlayan bronşiyolit / akciğer enfeksiyonu	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu	Nazal polip
Segmental veya lobar atelektazi	Öksürük, hırıltı, balgam	Üst loblarda bronşektazi / atelektazi	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
Bronşiyolit benzeri tablo	Tekrarlayan veya kronik ishal	Tedaviye dirençli astım	Bronşektazi
Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, ileal atrezi	Yağlı, pis kokulu gaita	Göğüs ön arka çapında artma	Hemoptizi
Uzamış sarılık	Rektal prolapsus, invajinasyon	Parmaklarda çomaklaşma	ABPA
Kilo alamama	Büyüme geriliği	KF'e spesifik mikroorganizmaların izolasyonu	Solunum yolu hastalığı ile birlikte atipik diyabet
	Ciltte tuzlu tat	Distal intestinal obstrüksiyon sendromu	Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
	Sıcak çarpması, dehidratasyon	İdiopatik, tekarlayan, kronik pankreatit	Pankreatik yetmezlik
	Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz	Kolestazis, biliyer siroz	Gecikmiş puberte
	Hipoproteinemi, ödem	Sklerozan kolanjit	Konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna ikincil azospermi

lide edilmemiş olsa da KF Vakfı'nın Klinik Rehberi'nde önerilen tanıma göre; klinik ve laboratuvar bulgularından (öksürük, balgam, ateş, kilo kaybı, okul ve işgücü kaybı, artan solunum sayısı, egzersiz intoleransı, fizik muayene bulguları, solunum fonksiyon testi sonuçlarında düşme, oksimetri ve akciğer grafisi) en az üçünün varlığı akut akciğer alevlenmesi olarak tanımlanır (Tablo 2) (12-14). Alevlenmelerin tedavisi ile akut olarak oluşmuş SFT kayıplarının bir kısmı geri dönse bile, SFT bozulmaya devam eder. Orta-ağır hastalıkta çomak parmak da görülmeye başlar.

Küçük yaşlarda *Staphylococcus aureus (SA)* ve tiplendirilemeyen Haemophilus influenzae (*H. influenzae),* daha sonra *Pseudomonas aeruginosa (PA)* enfeksiyonları görülmeye başlar. Yavaş çoğalan ve küçük koloni varyantı *SA* büyük çocuk ve erişkinlerde de önemli etken olmaya devam eder. *Stenotrophomonas maltophilia (S. maltophilia), Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans)* , *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia)* complex, tüberküloz dışı mikobakteri (özellikle *Mycobacterium avium complex* ve *Mycobacterium abscessus*) ve *Aspergillus fumigatus* KF hastalarında kolonizasyon ve enfeksiyon yapabilir (*2).*

Paroksismal ve balgamlı öksürükle karakterize kronik süpüratif akciğer hastalığı, bronkodilatör tedaviye yanıtlı yineleyen öksürük, vizing atakları ile karakterize hava-yolu hiperreaktivitesi ve astım benzeri semptomlar, balgamda *A*spergillus türlerinin görülmesi ile sık yineleyen vizing atakları ve antibiyotik dirençli akciğer hastalığı, IgE yüksekliği(>1000kU/L) ve eozinofili ile karşımıza çıkan alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) KF hastalarında hastalarında rastlanan önemli bir klinik durumdur (10, 15,16). Altı yaşından sonra, özellikle ağır vakalarda, gece hipoksemisi kronik inflamasyon ve nazofarengeal obstrüksiyon ile ilişkilendirilebilse de obstrüktif uyku apnesi ayırıcı tanıda akılda tutulmalı ve uyku çalışmaları yapılmalıdır (17). Hipoksemi, asidoz ve kronik sistemik

inflamasyona bağlı olarak, akciğer nakil adayı olan ağır KF'lu hastalarda, %10 sıklıkta pulmoner hipertansiyon görülmektedir. Bu durum yüksek mortalite riski taşıdığı için dikkatle değerlendirilmelidir (18).

Küçük bebeklerde yineleyen öksürük ile başlayan yakınmalar giderek inatçı bir durum alır, hastalar her gün öksürmeye başlar, paroksismal ve sekresyonlu öksürükle hastalar balgam çıkarmaya başlarlar. Mukus tıkaçları nedeniyle oluşan kronik obstrüksiyon, hava hapsine yol açar. Radyolojik grafilerde hiperinflasyon ve göğüs ön-arka çapında artış görülebilir. Bu durum, büyük çocuklarda fıçı göğüs gelişimine neden olur. Hastalık ilerledikçe havayolu hasarının artması ile az veya çok hemoptizi ve pnömotoraks gibi komplikasyonlar gelişebilir (11).

Sinüs Hastalığı

KF hastalarının çoğunda (6 aydan büyük çocuklarda %90-100 paranazal sinüs grafilerinde panopasifikasyon) sinüs hastalığı varken, nazal polipozis %10-32 sıklıktadır. Kronik burun tıkanıklığı, başağrısı, postnazal akıntıya bağlı öksürük ve uyku bozuklukları sıktır. Sinüs enfeksiyonları alt solunum yolu enfeksiyonlarını da tetikleyebilir. Özellikle Aspergillus ilişkili fungal sinüzit gelişebileceği de akılda tutulmalıdır (19).

Tablo 2: Akut akciğer alevlenme bulguları (12-14).

Bulgular
Öksürük artışı
Egzersiz intoleransı
Balgam miktarında ve yoğunluğunda artış ve renk değişikliği
Aktivite değişikliği
Hemoptizi (yeni gelişen veya artan)
İştahsızlık, kilo kaybı
Okul veya iş günü kaybı
Solunum kaslarında çekilmeler
Akciğer fizik muayene bulgularının değişmesi, belirginleşmesi
Solunum sayısı değişiklikleri
Yüksek ateş
Solunum fonksiyon testlerinde %10 düşme
Oksijen satürasyonunda düşme
Akciğer grafisinde yeni enfeksiyon düşündüren değişiklikler

Gastrointestinal Sistem

Pankreas hastalığı

1. Pankreas yetmezliği*:* Ekzokrin pankreas yetmezliği doğumda hastaların 2/3'ünde vardır, geri kalan %20 -25'inde ise sonraki birkaç yılda gelişir. Yağlı gaitaya eşlik eden malabsorbsiyon birinci yaşta vardır. Pankreas hastalığı ilerleyicidir. Yaş büyüdükçe klinik bulgular belirginleşir ve hastaların yaklaşık %85'de klinik pankreas yetmezliği oluşur. Pankreas yeterli olan hastalarda ise pankreatit riski mevcuttur. Pankreas yetmezliği bulguları yağlı, pis kokulu, bol miktarda steatore ile birlikte gelişen yağ ve protein malabsorbsiyonuna bağlı büyüme geriliğidir. Klinik bulgular, enzim destek tedavisine yanıt ve fekal elastaz tayini tanıyı koydurur. İyi tedavi edilmeyen hastalarda hipoproteinemi, elektrolit kaybı, anemi bir sendrom olarak ortaya çıkar. Yağda eriyen vitamin kayıpları koagülopati ve raşitizm ile sonuçlanabilir (20).

2. Pankreatit*:* Defektif duktal ve asiner pankreas sekresyonları progresif pankreas hasarı ve akut ve kronik pankreatit ile sonuçlanabilir. Semptomatik pankreas yetmezliği olan hastalarda enderdir ve sıklığı %10'dur (21).

3. Kistik fibrozise bağlı diyabet (KFBD*)*: Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastaların çoğunda endokrin disfonksiyon, glukoz intoleransı ve KFBD gelişebilir. KFBD sıklığı yaşla birlikte belirgin artar, çocuklarda %2, adölesanlarda %19 ve erişkinlerde %40-50 sıklıktadır ve genellikle tip 1 insülin bağımlı diyabettir (22,23).

Mekonyum ileusu ve distal ileal tıkanıklık: Yenidoğan KF hastalarının %5.5-20'sinde gelişebilen koyu, yapışkan mekonyum ile oluşan bağırsak tıkanıklığıdır. Prematür bebeklerde bir yatkınlık olsa da, mekonyum ileusu gelişen yenidoğanların %80-90'nun KF olduğu bildirilmiştir. Çeşitli KFTR mutasyonları ile ilişkili olsa da, ailelerde tekrarlamalar mutasyonlarla birlikte genetik modifiye edici faktörlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir. Perforasyon, ileal veya jejunal atrezi oranı da sıktır (24, 25). Büyük çocuklar ve erişkinlerde ince bağırsak tıkanıklık-

ları distal intestinal obtrüksiyon sendromu (DIOS) olarak adlandırılır. Karın ağrısı olan hastalarda akla gelmelidir. İlerlemiş akciğer hastalığı ve ağır KFTR mutasyonu olan erişkin hastalarda sıklık yaklaşık %15'tir. Erken tanı alan hastalarda medikal tedavi yeterli iken ağır tıkanıklıklar ve adezyonlara bağlı yineleyen semptomu olan hastalarda cerrahi tedavi gerekli olabilir (25).

Rektal prolapsus: Konstipasyon ve /veya malnütrisyonu olan, pankreas yetmezliği iyi tedavi edilmemiş çocuk hastalarda, eskiden %20 sıklıkta görülürken son yıllarda sıklığı biraz daha azalmış bir bulgudur (20-24).

Hepatobiliyer hastalık: Safra reflüsüne bağlı olarak gelişen fokal biliyer siroz, serum alkalen fosfataz yüksekliği ve lober hepatomegaliye neden olabilir. Hastalar asemptomatik olabilecekleri gibi küçük bir hasta grubunda ilerleyici karaciğer hastalığı ile periportal fibrozis, siroz, asemptomatik portal hipertansiyon varis kanamaları görülebilir. Safra taşı, hastaların >%10'unda bağırsağa yoğun safra asit kaybı sonucu gelişebilen bir durumdur. Asemptomatik hastalarda tedavi gerekmeyebilir (25).

Genitoüriner Sistem

Sperm transport defekti nedeniyle KF'li erkeklerin %95'i infertildir. Muhtemelen KFTR'ın organogenezis sırasındaki etkisine bağlı olarak erkek hastaların Wolffian yapılarının gelişememesi ve daha çok da vaz deferens yokluğu infertilitenin temel nedenidir. SFT normal ama sadece infertilite ile klinik bulgu veren KFTR mutasyonları da mevcuttur. Obstrüktif azospermisi olan erkek infertil hastalar, mutlaka KF açısından değerlendirilmelidir (26). Kadın KF hastalarında ise fertilite, hasta olmayan kişilere göre malnütrisyon ve koyu servikal mukusa bağlı olarak biraz daha düşüktür.

Kas İskelet Sistemi

KF hastalarında kemik mineral içeriği düşüklüğü, kemik kırıkları ve kifoskolyoz görülebilir. Homozigot delta F508 mutasyonunda en sık olmak üzere, tüm yaş gruplarında %30, erişkinlerde %75 sıklıktadır. Vitamin D malabsorbsiyonu, beslenme bozukluğu, yetersiz fizik aktivite, steroid tedavisi, gecikmiş puberte veya hipogonadizm gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (25, 27-29).

Ekstremitelerin distal uçlarında hipertrofik osteoartropati ve daha sık olarak çomak parmak gelişimi uzun süreli hastalarda gözlenebilen kemik değişiklikleridir (27, 28).

KF-ilişkili artropati çok sık olmayan, eklemlerde kısa süreli şişlik ve ağrı ile karakterize bir tablodur. Nadiren ağrılı nodüler deri lezyonları ve purpura da olaya eşlik edebilir.

Yineleyen venöz trombozlar: Sık santral venöz kateter uygulanan KF hastalarında görülebilir ve tekrarlayabilir (30).

Anemi: Çocuklarda %10 sıklıktadır ve yaş arttıkça ve SFT bozuldukça sıklık artar. Demir eksikliği, kronik inflamasyon, hemoptizi, özofageal ve gastrik varislerden demir kaybı anemi nedeni olarak öne sürülmektedir (31).

Elektrolit anormallikleri: Subakut veya kronik hiponatremik, hipokloremik, hipopotasemik hipovolemi (Psödo-Bartter sendromu) terle aşırı klor ve sodyum kaybı, veya yetersiz tuz alımına bağlı olarak görülebilir. Anne sütü ve formüla mamaların sodyum içeriğinin düşük olması nedeniyle özellikle süt çocukları risk altındadır. Hava sıcaklığının yüksek olduğu yaz mevsimi ve kışın ev içi sıcaklığının yüksek olması ter ile elektrolit ve sıvı kaybı riskini arttırır. Kusma veya alım azlığına bağlı olarak bebeklerde ilk başvuru nedeni olabilir. Erişkinlerde güneş çarpması sonrası görülebilir. Bu durumun sıklığı %1.9-10'dur (32).

Nefrolitiazis, nefrokalsinozis: Mikroskopik nefrokalsinozis %27-92, nefrolitiazis %3-6 (normal popülasyonda %1-2) sıklıkta görülebilir. Yağ malabsorbsiyonuna bağlı enterik hiperokzalürik kronik metabolik asidoza bağlı hipositratüri bildirilmiştir (33).

KF hastalarında sistemlere göre semptom ve bulgular Tablo 3'te görülmektedir.

Pratik noktalar

- KF düşündürecek bir veya daha fazla organ/sistem bulgusu olan hastalar ter testi klor değeri 60 mmol/L veya daha yüksekse kistik fibrozis (KF) olarak tanımlanır.

Tablo 3: KF hastalarında sistemlere göre semptom ve bulgular.

Solunum sistemi
Kronik balgamlı öksürük
Sinüzit
Nazal polipozis
Bronşit / astım
Solunum sisteminde Pseudomonas enfeksiyonu
Solunum sisteminde Stafilokok enfeksiyonu
Bronşektazi
Çomak parmak
Atipik mikobakteri enfeksiyonu
Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
Gastrointestinal bulgular
Pankreas yetmezliği
Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
Mekonyum ileusu
KF ilişkili diyabet
Vitamin eksiklikleri
Yineleyen pankreatit
Yenidoğanda uzamış sarılık
Portal hipertansiyonla biliyer siroz
Yağ asidi ve çinko eksikliğine bağlı akrodermatitis enteropatika benzeri dermatit
Rektal prolapsus
Fetal dönemde volvulus
Genitoüriner sistem
Bilateral vas deferens yokluğu
Erkek infertilitesi
Kadında azalmış fertilite
Diğer
Hipokloremik, hiponatremik metabolik alkaloz
Psödotümör serebri
Osteoporoz

- KF için tüm tanısal kriterlerin bir veya ikisinin olmadığı %2 oranındaki bir hasta grubunda, klinik bulgular daha hafif ve ter testleri normal veya ara değerde olabilir. Bu hastalar genetik (hastalığa neden olan iki kopya KFTR mutasyonu ve fonksiyonel KF kriterlerine (anormal nazal potansiyel farkı veya intestinal akım ölçümü) uyuyorsa KF olarak değerlendirilmektedir.
- KFTR mutasyonları, hücre yüzeyinde klor ve su değişiminin bozulmasına yol açar. Bu durum, koyu ve yoğun sekresyonların oluşmasına neden olur. Bu sekresyonlar küçük havayollarını tıkayarak, havayollarının temizlenmesini engeller ve enfeksiyon yatkınlığını artırır. İlerleyen dönemlerde, KF'de sıkça rastlanan mikroorganizmaların neden olduğu kronik bronşit, yineleyen enfeksiyonlar ve bronşektazi gelişimine neden olur.
- KF hastalarının çoğunda sinüs hastalığı varken, nazal polipozis %10-32 sıklıktadır. Kronik burun tıkanıklığı, başağrısı, postnazal akıntıya bağlı öksürük ve uyku bozuklukları sıktır.
- Ekzokrin pankreas yetmezliği doğumda hastaların 2/3'ünde vardır, geri kalan hastaların %20-25'inde ise sonraki birkaç yılda gelişir. Pankreas hastalığı ilerleyicidir. Yaş büyüdükçe klinik bulgular belirginleşir. Yağlı, pis kokulu bol miktarda gaita (steatore) ile birlikte gelişen yağ ve protein malabsorbsiyonuna bağlı büyüme geriliği pankreas yetmezliğini gösterir. Enzim destek tedavisine yanıt ve fekal elastaz tayini tanıyı koydurur.
- Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastaların çoğunda endokrin disfonksiyon, glukoz intoleransı ve KFBD gelişebilir. KFBD sıklığı yaşla birlikte belirgin artar, genellikle tip 1 insülin bağımlı diyabet görülür.
- Mekonyum ileusu ve distal ileal tıkanıklık, yenidoğan KF hastalarının %5.5-20'de gelişebilen koyu, yapışkan mekonyum ile oluşan bağırsak tıkanıklığıdır. Mekonyum ileusu gelişen yenidoğanların %80-90'nun KF olduğu bildirilmiştir.
- Sperm transport defekti nedeniyle KF'lu erkeklerin %95'i infertildir. KFTR'ın organogenezis sırasındaki etkisine bağlı olarak erkek hastaların Wolffian yapılarının gelişememesi ve vaz deferens yokluğu infertilitenin temel nedendir. Kadın KF hastalarında ise fertilite, hasta olmayan kişilere göre malnütrisyon ve koyu servikal mukusa bağlı olarak biraz daha düşüktür.

Kaynaklar

1. Keating CL, Liu X, Dimango EA. Classic respiratory disease but atypical diagnostic testing distinguishes adult presentation of cystic fibrosis. Chest 2010;137: 1157-63.
2. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168: 918-51.
3. Cystic Fibrosis Foundation. 2018 Patient Registry: Annual Data Report. https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf (Erişim tarihi: 14 Ağustos 2020).
4. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009;155(6 Suppl):S73-93.
5. Mekki C, Aissat A, Mirlesse V, et al. Prenatal Ultrasound Suspicion of Cystic Fibrosis in a Multiethnic Population: Is Extensive CFTR Genotyping Needed? Genes (Basel) 2021; 12: 670.
6. Shen O, Rabinowitz R, Yagel S, Gal M. Absent gallbladder on fetal ultrasound: prenatal findings and postnatal outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 37: 673-7.
7. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS . Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2005; 147(3 Suppl): S37-41.
8. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Early lung disease in infants and preschool children with cystic fibrosis. What have we learned and what should we do about it? Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 1567-75.
9. 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.
10. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: An overview. Respir Care 2020; 65: 233-51.
11. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis (AREST CF). Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:75.
12. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 1997.
13. Goss CH. Acute pulmonary Exacerbations in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2019; 40: 792-803.
14. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. J Pediatr 2006; 148: 259-64.
15. Levine H, Cohen-Cymberknoh M, Klein N, et al. Reversible airway obstruction in cystic fibrosis: Common, but not associated with characteristics of asthma. J Cyst Fibros. 2016;15:652-9.
16. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Ann Thorac Med 2017;12: 74-82.
17. Barbosa RRB, Liberato FMG, de Freitas Coelho P, Vidal PDR, de Carvalho RBCO, Donadio MVF. Seep-disordered breathing and markers of morbidity in children and adolescents with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2020;55:1974-83.
18. Hayes D Jr, Tobias JD, Mansour HM, et al. Pulmonary hypertension in cystic fibrosis with advanced lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:898-905.
19. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Bradford A. Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: A comprehensive review. Am J Rhinol Allergy 2013; 27: 387-95.
20. Chee Y, Ooi, Peter R. Durie. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13: 175-85.
21. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. Pediatr Rev 2021; 42: 55-67.
22. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. J Cyst Fibros 2019;18 Suppl 2: S3-9.
23. Kim JH, Lee Y, Choi Y, Kim GH, Yoo HW, Choi JH. Etiologic distribution and clinical characteristics of pediatric diabetes in 276 children and adolescents with diabetes at a single academic center. BMC Pediatr 2021; 21: 108.
24. Galante G, Freeman AJ. Gastrointestinal, pancreatic, and hepatic manifestations of cystic fibrosis in the newborn. Neoreviews 2019; 20: e12-e24.
25. Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Gastroenterol 2018; 34:146-51.
26. Frayman KB, Chin M, Sawyer SM, Bell SC. Sexual and reproductive health in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2020; 26: 685-95.
27. Grey V, Atkinson S, Drury D, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. Pediatrics. 2008;122:1014-20.
28. Anabtawi A, Le T, Putman M, Tangpricha V, Bianchi ML. Cystic fibrosis bone disease: Pathophysiology, assessment and prognostic implications. J Cyst Fibros 2019;18 (Suppl 2): S48-55.
29. Goldsweig B, Kaminski B, Sidhaye A, Blackman SM, Kelly A. Puberty in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2019;18 Suppl 2: S88-94.
30. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 105-12.
31. Sismanlar T, Aslan AT, Köse M, et al. Early severe anemia as the first sign of cystic fibrosis. Eur J Pediatr. 2016;175:1157-63.
32. Mantoo MR, Kabra M, Kabra SK. Cystic Fibrosis presenting as Pseudo-Bartter syndrome: An Important Diagnosis that is Missed! Indian J Pediatr 2020; 87:726-32.
33. Özçelik U, Beşbaş N, Göçmen A, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. Turk J Pediatr. 2004;46:22-7.

3. TANI

3.1. Genetik Analiz

Kistik fibrozis (KF) otozomal resesif olarak kalıtılan hastalıklardan (OMIM 219700) birisi olup kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör (KFTR) genindeki mutasyonlar sonucu oluşmaktadır (1). KF görülme sıklığı farklı popülasyonlarda değişiklik göstermektedir. Avrupa'da 1/2000- 5).00, Kuzey Amerika'da ortalama her 3500 yeni doğumda 1 görülürken Asya'da görülme sıklığı her 100.000-150.000 yeni doğumda 1'dir (2,3).

***KFTR* geni ve proteini**

Kromozomun 7q31.2 bölgesine haritalanmış olan *KFTR* geni 27 ekzondan oluşur ve KFT1480 aminoasitlik KFTR proteinini sentezler. Bir glikoprotein olan KFTR, ABC (ATP-Binding Cassette) protein ailesi üyelerinden birisi olup; cAMP ve protein kinaz A bağımlı çalışan iyon kanalı olarak görev yapmaktadır (4). Epitel hücre membranında klor ve bikarbonat taşınmasından sorumlu olan KFTR proteini akciğer, pankreas, bağırsak, vas deferens, ter bezleri ve sinüslerde yüksek seviyede ifade olmaktadır (5). KFTR proteini iki transmembran domain (MSD1 ve MSD2), iki nükleotid bağlayıcı domain (NBD1 ve NBD2) ve bir regülatör R domain içermektedir. Protein kinaz A tarafından fosforilasyona uğrayan R domaini NBD1 ve NBD2 ile etkileşime girmekte ve kanal açılarak iyon geçişi sağlanmaktadır (6,7).

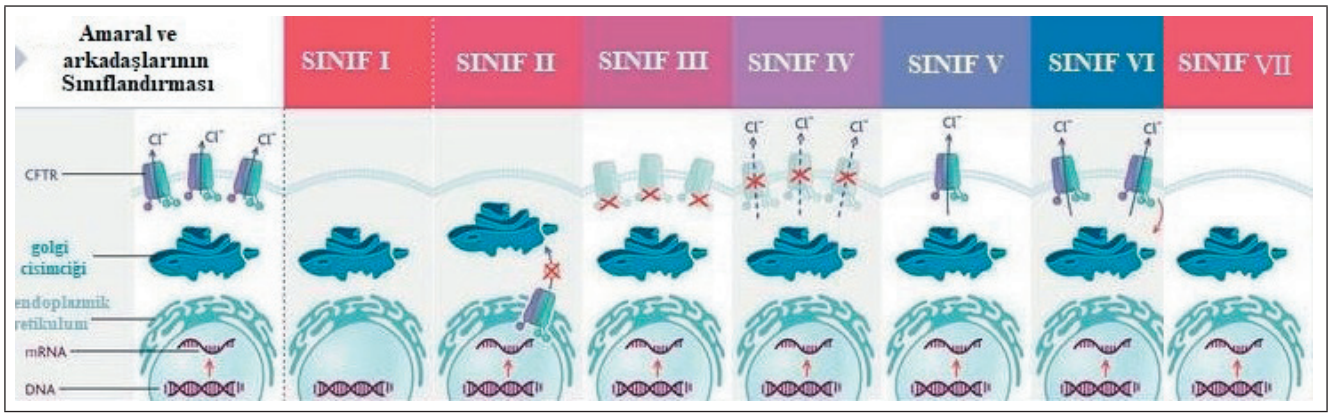
***KFTR* geninde tanımlanan mutasyonlar**

Bugüne kadar KFTR geninde 2104 adet mutasyon tanımlanmış olup; ayrıntılı mutasyon bilgileri "CFTR1" ve "CFTR2" olarak adlandırılan veri tabanlarında bulunmaktadır. CFTR1 veri tabanında (www.genet.sickkids.on.ca/) mutasyon isim ve sınıflandırmaları yer almaktadır (8). CFTR2 veri tabanında (www.cftr2.org) ise mutasyon listelerinin yanı sıra bu mutasyonların fonksiyonel özellikleri ve klinik bilgileri de bulunmaktadır (9). Buna göre mutasyonlar, hastalığa neden olan, hastalığa neden olmayan, etkisi değişken olan ve etkisi bilinmeyen olarak sınıflandırılmaktadır:

- "Hastalığa neden olan mutasyonlar": Maternal ve paternal kalıtılan her iki allelde de iki mutasyonun bulunması (trans pozisyon/ karşılıklı) ve CFTR2 veritabanında sınıflandırılmış olması şeklinde tanımlanmıştır (10).
- "Hastalığa neden olmayan mutasyonlar": Diğer allelde hastalığa neden olan bir mutasyon bulunmasına rağmen hastalık fenotipini göstermemekte ve bu bireyler sağlıklı olarak değerlendirilmektedir.
- "Etkisi değişken olan mutasyonlar": Diğer allelde hastalığa neden olan bir mutasyon bulunmasına rağmen KF'e ya da KF ilişkili hastalıklara (bronşektazi, konjenital bilateral vaz deferens yokluğu, idiyopatik pankreatit) yol açmaktadır. Genotip- fenotip ilişkisi tam kurulamamış bu grup için detaylı fonksiyonel analizler ve klinik değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir (11).
- "Etkisi bilinmeyen mutasyonlar": Bu grup mutasyonların hastalığa neden olup olmadığı kanıtlanmamıştır. Detaylı genetik ve klinik araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Mutasyon tipine göre sınıflandırıldığında KFTR geninde en çok yanlış anlamlı mutasyonlar saptanmıştır. Daha sonra sırasıyla çerçeve kayması, "splicing", anlamsız, büyük insersiyon/delesyon, çerçeve içi insersiyon/delesyon ve promotör bölgesinde saptanan mutasyonlar gelmektedir. Insersiyon/delesyon tipi mutasyonların ve normale göre kısa protein sentezine yol açan anlamsız mutasyonlarının genelde ciddi fenotipe neden olduğu, yanlış anlamlı ve "splicing" tipi mutasyon etkilerinin ise değişken olabileceği bilinmektedir. Mutasyonların yanı sıra 5T/7T/9T olarak adlandırılan ve KFTR geninin 8. intronunda görülen polimorfik değişimler hem KF fenotipini modifiye edebilmekte, hem de 5T allelleri konjenital bilateral vaz deferens yokluğu fenotipi ile ilişkili bulunmaktadır (12).

KFTR proteinin sentezi, katlanması, taşınması, yerleşmesi ve doğru fonksiyon göstermesi basamaklarındaki hatalara göre mutasyon tipleri sınıflandırıldığında toplamda 7 sınıf tanımlanmıştır (Şekil 1) (13).



Şekil 1. KFTR mutasyonlarının proteinin sentezlenmesine ve kanal aktivitesine göre gruplandırılması (11).

Sınıf I grubunda yer alan mutasyonlar sonucunda KFTR mRNA ve proteini sentezlenememektedir. Bu gruba büyük delesyon ya da insersiyonlar girmektedir (örnek: dele2,3(21 kb) ve 1717-1G→A).

Sınıf II grubunda yer alan mutasyonlar sonucunda KFTR proteini yanlış katlanarak hücre içi trafik bozulur, protein hücre membranına yerleşim gösteremez ve klor kanalı aktivitesi gerçekleşmez (örnek: F508del, N1303K, 1677delTA).

Sınıf III grubunda KFTR proteini sentezlenmekte, hücre yüzeyine yerleşmekte fakat mutasyon kanal açılmasını engellediği için kanal aktivitesi gerçekleşmez (örnek: G551D, S549R, D1152H).

Sınıf IV mutasyonları sonucunda, KFTR protein sentezi etkilenmemekte ancak protein doğru katlanamamaktadır. Sentezlenen protein membrana yerleştikten sonra klor iyonu geçirgenliği azalır (örnek: R347P, R334W, D110H).

Sınıf V mutasyonlar sonucunda doğru uzunlukta ancak az oranda KFTR proteini hücre membranına ulaşır fakat gerekenden daha az sayıda klor iyonu epitel hücre sitoplazmasına taşınmış olur (örnek: 2789+5G-A, 3849+10kbC>T, IVS8 5T).

Sınıf VI mutasyonlar sonucunda protein stabilitesi etkilenir ve yarı ömrü daha kısa olan KFTR proteini sentezlenir (örnek: 4326delTC, 4279insA, Q1412X).

Sınıf VII mutasyonları dur kodonunun oluşumuna neden olup; hatalı uzunlukta, klor kanal aktivitesi olmayan KFTR proteini sentezlenmektedir (örnek: G542X, W1282X).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Ünitesi ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı tarafından 1996-2020 yılları arasında yürütülen çalışmalarda, 604 KF hastasında tespit edilmiş mutasyonların allel frekansları Tablo 1'de görülmektedir. Türk hasta populasyonundaki frekanslar Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerine göre değişiklik göstermektedir. Özellikle 508. pozisyondaki fenilalanin amino asidinin delesyonuna neden olan F508del mutasyonu allel frekansı bu toplumlarda %70'in üzerinde iken Türk hastalarda %30'un altındadır.

Ülkemizde KFTR geninde saptanan mutasyon dağılımının heterojen olması nedeniyle tanı ve tarama stratejisi olarak iki basamaklı bir yöntem önerilmektedir. İlk önce mutasyonların %60'ının tespit edilebildiği, hızlı sonuç veren bir ön tarama (PCR-RFLP, PCR-PAGE, dupleks PCR ve/veya CF StripAssay) yönteminin kullanılması, daha sonra ön tarama yöntemi ile tespit edilemeyen mutasyonlar için KFTR geninde bulunan büyük delesyon ve duplikasyonlar dışında tüm ekzonlar, ekzon-intron bağlantı bölgelerini araştıran DNA dizi analizi (Sanger dizileme) yönteminin uygulanması; hem zaman hem de maddi yük açısından daha uygun bir yaklaşım olmaktadır.

Tablo 1: Türk KF hasta grubunda saptanan mutasyonlar ve sıklıkları.

Mutasyon	Allel frekansı (%)
F508del	28.06
G542X	7.44
1677delTA	6.13
2183AA-G	4.87
N1303K	4.80
G85E	4.47
2789+5G-A	4.22
R334W	3.59
E92K	3
R347P	2.56
621+1G-T	2.31
KFTRdele2	2.07
W1282X	2.05
D110H	2
Diğer	£ 1

Bu yöntem, ter testi sonuçları sınırda olan ve KF ile ilişkili hastalıkların tanısını doğrulamak için tanı hızını artırır. Ayrıca, erken tedaviye başlayabilmek açısından hastaların yararına olmaktadır.

Gerçekleştirdiğimiz araştırmamızda ön tarama yöntemiyle mutasyon saptama oranı %60, DNA dizi analizi ile %80 olarak belirlenmiştir. Aynı zamanda daha önce literatürde yer almayan 10 yeni mutasyon (2471delG, 3090del7, 3609delT, 4444delC, 3750delA, 3090del4, Y84C, T788R, L570X, L967X) tanımlanmıştır (14).

Pratik Noktalar

- KF otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olup KFTR genindeki mutasyonlar sonucu oluşur.
- KF'nin görülme sıklığı farklı popülasyonlarda değişiklik göstermektedir.
- Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde oldukça sık görülen F508del mutasyonu %70'in üzerinde iken, ülkemizde %20-28 düzeyindedir.
- Mutasyonlar KFTR proteininin fonksiyonuna bağlı olarak sınıflandırılmakta ve protein sentezi, katlanması, taşınması, yerleşmesi ve doğru fonksiyon göstermesi gibi basamaklara etki ederek hastalık ciddiyetini belirlemektedir.
- Son yıllarda kişiselleştirilmiş tıp kavramı ve mutasyona özgü tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi önem kazanmıştır. Bu nedenle öncelikle KFTR genindeki mutasyonların tanımlanması gerekmektedir.
- Ön tarama ile bilinen mutasyonların taranmasıyla mutasyon tespit frekansı %60'a çıkabilmektedir. Bilinmeyen mutasyonların DNA dizi analizi yöntemi ile mutasyon saptama oranı ise %80 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle tanı ve tarama stratejisi olarak iki basamaklı bir yöntem önerilmektedir.
- Türkiye'de görülen heterojen mutasyon dağılımı genotip-fenotip korelasyonunun kurulmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle popülasyonumuza özgü mutasyon panelleri geliştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Richards C, Bradley L, Amos J, et al. Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing. Genet Med 2002; 4: 379-91.
2. Mowat A. Why does cystic fibrosis display the prevalence and distribution observed in human populations? Curr Pediatr Res 2017; 21: 164 – 71.
3. Powers CA, Potter EM, Wessel HU, et al. Cystic fibrosis in Asian Indians. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 554 – 5.
4. Tsui LC, Dorfman R. The cystic fibrosis gene: A molecular genetic perspective. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: a009472.
5. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: From molecular understanding to clinical application, Nat Rev Genet 2015; 16: 5).–56.
6. Hunt JF, Wang C, Ford RC. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ABCC7) structure. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: a009514.
7. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CTFR chloride channel. Physiol Rev 1999; 79 (Suppl 1): S23-5).
8. CTFR1 veri tabanı: www.genet.sickkids.on.ca/
9. CTFR 2 veri tabanı: www.cftr2.org
10. Foil KE, Powers A, Raraigh KS, et al. The increasing challenge of genetic counseling for cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2019;18: 167-74.
11. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17: 153-78.

12. Dayangaç D, Erdem H, Yilmaz E, et al. Mutations of the CFTR gene in Turkish patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. Hum Reprod 2004; 19:1094-100.
13. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. Lancet Respir Med 2016; 4: 662–74.
14. Dayangaç Erden D, Atalay M, Emiralioğlu N, et al. Mutations of the CFTR gene and novel variants in Turkish patients with cystic fibrosis: 24-years experience. Clin Chim Acta 2020; 510: 252-9.

3.2. Yenidoğan Taraması

Günümüzde yenidoğan taraması, kistik fibrozis (KF) izleminde mutlaka bulunması gereken bir bileşendir ve "temel bir insan hakkı" olarak nitelendirilmektedir (1,2). Kistik fibrozisle ilgili yapılan birçok çalışmada iyi beslenen, malnutrisyonu olmayan, aktif hastaların solunum fonksiyonlarının daha iyi olduğu, daha kaliteli bir yaşam sürdükleri ve yaşam sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (3,4). Yenidoğan taraması, bu hedefleri yakalayabilmek için geçerli bir stratejidir. KF tedavisinde modülatör ilaçların kullanılmasıyla bu durum daha da önem kazanmıştır. Modülatör tedavilerin, mümkün olan en erken yaşta başlandığında, hastalık bulgularının gelişmesini önlediği veya büyük oranda geciktirdiği bilinmektedir (5).

Belirli bir popülasyonda KF yenidoğan taraması ilk kez 1979'da Yeni Zelanda'da kuru kan damlasında immün reaktif tripsinojen (IRT) analizi ile başlamış (6), zamanla edinilen deneyimler ile geliştirilmiş ve günümüzde 22 Avrupa ülkesinde ve Amerika'da başarıyla uygulanmaktadır.

Kistik fibrozis için başarılı bir tarama programı oluşturmak ve sürdürmek için gerekli elementler Tablo 1'de özetlenmiştir (7).

KF yenidoğan taraması için ulusal ya da bölgesel program oluşturan tüm ülkeler, Tablo 1'de özetlenen tüm bu zorluklarla yüzyüze gelmiş ve üstesinden gelebilmişlerdir.

Tablo 1: Kistik fibrozis yenidoğan taramasının faydalı olmasını sağlamak için temel unsurlar (7).

1	Kurutulmuş kan damlası örneklerinin evrensel olarak toplanması ve bunların kalite güvenlik mekanizmaları bilinen ve kabul edilebilir özgüllük ile maksimum duyarlılık hedefi olan merkezi bir laboratuvarda analiz edilmesi için bir sistem kurulmalı ve iyi işlemelidir.
2	Yenidoğan tarama laboratuvarı liderliğini ve KF merkezlerinde hasta takip eden klinisyenleri içeren ekibin etkili çalışması için işbirliği sağlanmalıdır.
3	Duyarlılığı en üst düzeye çıkarmak ve özgüllüğü optimize etmek için KF yenidoğan taraması analitik testleri sıralı bir protokol (algoritma) olarak düzenlenmelidir.
4	Laboratuvar yöntemlerindeki kalite iyileştirmeleri, statükoyu kabul etmek ve değişime direnmek yerine teknolojiler ilerledikçe planlanmalı ve uygulanmalıdır.
5	Hızlı takip, yalnızca tanıyı doğrulamak için yüksek kaliteli ter testinin hemen sağlanmasını değil, aynı zamanda gastrointestinal/beslenme uzmanlığına sahip özel, deneyimli bakım verenlerden oluşan bir ekip tarafından beslenme yararlarının hemen elde edilmesini sağlamalıdır.
6	Yenidoğan döneminde tanısı konan hastaları daha büyük hastalardan ayırmak ve virulan solunum yolu patojenlerine maruz kalmalarından kaçınmak için bir kohort takip sistemi sağlanmalıdır.
7	Olumlu bir fayda sağlamak için, risk ilişkisine, potansiyel psikososyal zararların önleyici yönetimine, yetenekli, özel bir takip ekibi tarafından öncelik verilmelidir.
8	Kistik fibrozis insidansı, yenidoğan tarama programı bölgesindeki KF merkezlerini yetkilendirebilecek kadar yüksek olmalıdır.
9	Yenidoğan tarama sistemi, önlenebilir gecikmeleri savuşturan ve tutarlı bir şekilde tanısal zamanlamayı sağlayan yüksek verimli bir operasyon olarak organize edilmelidir.
10	Kistik fibrozis yenidoğan tarama yönergeleri, entegre süreçler dizisi boyunca bilinmeli ve bunlara uyulmalıdır.

Yenidoğan taraması ile erken tanı sistemindeki tüm işlemler ve yöntemler bir sıra hâlinde tıpkı bir zincir gibi birbirlerine bağlıdır; ve bu zincir ancak en zayıf halkası kadar güçlüdür. Bu tarama programlarından öğrenilen önemli bir ders, yenidoğan döneminde KF'nin taramaya değer olması için kendini adamış bir ekibin işbirliği içinde çalışarak zincirin her parçasını sağlam tutması gerektiğidir (7).

Günümüzde KF yenidoğan tarama testlerinin iskeletini IRT oluşturur (8). IRT yüksekliğinin KF'li bebeklerde sık görülen pankreatik hasar ile ilişkili olduğu düşünülür; ancak aynı zamanda daha hafif, pankreatik yeterli fenotipi ve bazı taşıyıcıları da belirleyebilir (9). Artmış IRT seviyeleri, preterm bebeklerde perinatal stres ve düşük Apgar skorları ile ilişkili olarak ve Afro-Amerikan kökenli bebeklerde de görülebilir (10). IRT, yenidoğan tarama programında otomatik immünotestlerle çok sayıda örnekte çalışılabilir. KF'nin yenidoğan tarama programlarına IRT değerlendirilmesi ile eklenmesi uygundur; ancak tarama için alınan diğer kan örnekleri ile karşılaştırıldığında alınan kuru kan damlası örneğinin kalitesi IRT testi için önemlidir. Personelin bu konuda özellikle eğitilmesi ve desteklenmesi gerekir. Ayrıca test için kullanılan reaktiflerin farklılığı nedeniyle IRT değerlerinin etkilenebileceği, sıcak havalarda örneğin laboratuvara transportu sırasında bir miktar proteinin parçalanması nedeniyle tüm IRT değerlerinde bir miktar düşme olabileceği gibi teknik nedenler de IRT test sonuçlarının yorumlanmasında zorluklar oluşabilir (11).

Birçok halk sağlığı uygulamasına benzer olarak kusursuz bir KF yenidoğan tarama programı gerçekçi değildir. Doğru stratejik müdahalelerle KF yenidoğan taramasının etkinliği optimize edilebilir; ancak yine de KF hastalığının doğrulanamadığı ya da dışlanamadığı yanlış negatif ve yanlış pozitif bebekler tarama programları ile karşımıza gelebilir. Tanısı belirsiz vakalar olabileceği gibi bazı vakalar da tarama ile saptanamayabilir. Tablo 2'de KF yenidoğan tarama stratejileri için duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri (PPV) tanımlamaları gösterilmiştir (11).

Hayatın ilk haftasında IRT ölçümü (IRT-1). KF'li bebekleri tanımlamak için duyarlı bir testtir; ancak özgül değildir. Yanlış pozitif testlerin sayısını sınırlamak ve kabul edilebilir bir duyarlılık ve özgüllük kombinasyonu sağlamak için IRT-1 değeri yüksek olan bebeklerde bazı farklı ikinci ve hatta üçüncü basamak testler kullanılır (Tablo 3) (11). IRT eşik değeri, ilk aşamada test edilen örneklerin %1 ila %5'i pozitif olacak ve sonra ileri testlere geçilecek şekilde ayarlanır; IRT konsantrasyonu için eşik değer seçimi, taramanın hassasiyetini ve PPV'yi dengelemek için çok önemlidir (12).

İlk tarama programlarında kullanılan ikinci basamak test hayatın 10-21. günlerinde alınan ikinci kan örneğinde tekrar IRT ölçümüdür (IRT-2). KF olmayan bebeklerde

Tablo 2: KF için yenidoğan tarama stratejilerinde duyarlılık, özgüllük ve PPV tanımları (11).

	Etkilenmiş	**Etkilenmemiş**
Yenidoğan tarama pozitif	A: gerçek pozitif	B: yanlış pozitif
Yenidoğan tarama negatif	C: yanlış negatif	D: gerçek negatif
Duyarlılık=A/(A+C), Özgüllük=D/(B+D), PPV=A/(A+B)		

Tablo 3: KF yenidoğan taramasında en sık kullanılan stratejiler (11).

	Strateji 1	**Strateji 2**	**Strateji 3**	**Strateji 4**	**Strateji 5**	**Strateji 6**	**Strateji 7**
1. basamak	IRT-1	IRT-1	IRT-1	IRT-1	IRT-1	IRT-1	IRT-1
2. basamak	IRT-2	DNA	DNA	IRT-2	DNA	PAP	PAP
3. basamak	-	-	EGA	DNA	IRT-2	DNA	DNA
4. basamak	-	-	-	-	-		EGA

IRT-1: Doğumdaki immün reaktif tripsinojen ölçümü. **IRT-2:** 21. gün immün reaktif tripsinojen ölçümü. **DNA:** Kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör (KFTR) mutasyon paneli. **EGA:** Sekanslama ile genişletilmiş genetik analiz. **PAP:** pankreatitis ilişkili protein. Tüm stratejiler yenidoğan taraması pozitif bebekleri belirler. KF tanısının doğrulama veya dışlanması ter testi ile yapılır.

IRT değeri hayatın ilk 4 haftası boyunca düşerken KF'li bebeklerde yüksek kalır (13). IRT/IRT protokolü ter testi için refere edilen bebek sayısını azaltarak PPV'yi artırır. Bu strateji, IRT ölçümü için ikinci kan örneğini güvenilir bir şekilde sağlayabilecek sağlık alt yapısı gerektirir (11).

KF transmembran kondüktans regülatör (KFTR) genindeki mutasyonun belirlenmesi alternatif bir ikinci basamak testtir. IRT-1 ölçümü için alınmış olan aynı kuru kan damlası örneğinden KFTR mutasyonları çalışılabilir. Önceleri KF'ye en sık neden olan *phe508del* mutasyon analizi çalışılırken artık teknolojinin de ilerlemesiyle daha fazla mutasyon içeren geniş paneller çalışılabilmektedir. IRT/DNA protokolünün avantajları ikinci bir kan örneği gerekmemesi ve tanının zamanlamasını iyileştirmesidir (11). IRT/DNA protokolü, paneldeki iki mutasyona sahip bebekler için tanıya kadar geçen zamanı bazı vakalarda 14 güne kadar kısaltmıştır (14).

Tablo 4'te farklı ülkelerde uygulanan farklı tarama algoritmaları, bunların avantaj ve dezavantajları görülmektedir (12).

İmmün reaktif tripsinojen testi her ne kadar yenidoğan taraması için uygun olsa da çok etkili çalışan programlar bile hastaları kaçırabilir. Etkilenmiş ama tanımlanamamış vakanın en sık nedeni IRT-1 değerinin eşik değerin altıda olmasıdır. IRT-1 eşik değerinin düşürülmesi duyarlılığı artıran en basit yöntemdir; ancak bu değerdeki en küçük düşürmeler bile PPV üzerinde önemli etkiler yaparak tanısal değerlendirme ve ter testi için değerlendirilmesi gereken bebek sayısını artırır (11).

Duyarlılık, özellikle IRT/DNA ile yapılan taramalarda, çok sayıda ancak düşük popülasyon frekansı olan KFTR mutasyonlarının varlığında, saptanamayan bir mutasyon olasılığı ile de etkilenir. Bu problem genetik analizin yapıldığı yenidoğan taramalarında iki şekilde çözülebilir: daha fazla sayıda mutasyonu tanımlayacak DNA panelleri kullanılabilir; ya da KFTR geninde sekans analizi yapılabilir. DNA sekanslama daha hızlı ve yeni nesil sekanslama teknolojileri ile daha ucuz bir yöntemdir ve geniş panellerde bile kaçırılabilecek nadir mutasyonları tanımlayabilir. Ancak fenotipik özellikleri bilinmeyen nadir mutasyonları tanımlaması tanısal belirsizliklere yol açabilir (11).

Etkilenmiş vakaları kaçırmamak için kullanılabilen bir diğer yöntem de DNA sonucundan bağımsız olarak çok yüksek IRT-1 değerlerini ileri analiz etmektir. Bu strateji "emniyet ağı" ya da "ultra-yüksek IRT" olarak adlandırılır. Bu yöntemle ilgili direkt ter testine göndermek ya da

Tablo 4: Farklı tarama algoritmalarının avantaj ve dezavantajları (12).

İlk örnek (ilk 48 saatte alınır)	İkinci örnek (1-2 haftalıkken alınır)	Tarama pozitif tanımı	Avantajları	Dezavantajları
IRT/DNA		IRT yüksekliği ve 1 veya daha fazla KFTR mutasyonu	Çağırmak için en kısa süre	IRT/IRT/DNA ile karşılaştırıldığında daha fazla heterozigot bebek
IRT/DNA/EGA		IRT yüksekliği ve 2 veya daha fazla mutasyon (başlangıçtaki DNA veya EGA'dan)	Sadece 2 mutasyonu olan bebekler ter testine gönderilir	KFKOT tanılı çok sayıda bebek tanımlar
IRT	IRT	Her iki örnekte IRT yüksekliği	Heterozigot bebekler (taşıyıcılar) tanımlanmaz	İkinci örneği almakta zaman kaybı Yüksek IRT eşik değerleri yanlış negatif sayısını artırır
IRT	IRT/DNA	Her iki örnekte IRT yüksekliği ve 1 veya daha fazla KFTR mutasyonu	IRT/IRT ile karşılaştırıldığında duyarlılığı yüksek	İkinci örneği almakta zaman kaybı

IRT: İmmün reaktif tripsinojen, **DNA:** Kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör (KFTR) mutasyon paneli, **EGA:** Sekanslama ile genişletilmiş genetik analiz, **KFKOT:** Kistik fibrozis kesin olmayan tanı.

21 günlükken ikinci bir IRT ölçümü gibi değişik protokoller vardır. Bu stratejinin avantajı tipik tarama panelinde olmayan nadir KFTR mutasyonu olan etnik popülasyonlarda vakaları tanımlayabilmesidir. Ancak az sayıda KF hastasını tanımlamak için çok sayıda tanısal değerlendirme gerektirmesi bir dezavantajdır (11).

Taranan popülasyonda mutasyon frekansları bilinmiyorsa ya da genetik analiz imkanları sınırlıysa, IRT'ye ek pankreatit ilişkili protein (*pancreatitis associated protein* (PAP)) ölçümü yapmak bir seçenek olabilir. IRT/PAP taraması ile sensitivite artar; ancak IRT/DNA taraması ile karşılaştırıldığında PPV'si daha düşüktür. PPV'deki bu düşüklük IRT, PAP ve genişletilmiş genetik analiz kombinasyonundan oluşan çok basamaklı bir protokolle iyileştirilebilir (11).

Avrupa Kistik Fibrozis Kurumu'nun 2018 revizyonunu yayınladığı iyi uygulamalar rehberinde KF yenidoğan taraması desteklenmekte, protokollerin sağlık hizmetleri yapılanmasına ve popülasyonun KFTR genetiğine göre düzenlenmesi, potansiyel negatif etkileri minimize etmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (1). Bu rehberdeki yenidoğan tarama ile ilgili öneriler şu şekilde özetlenebilir:

- Sağlık otoriteleri kendi popülasyonlarında yenidoğanları KF için taramanın yarar/risk oranını belirlemeli ve dengelemelidir.
- Kistik fibrozis insidansı 1/7000'in altındaysa KF yenidoğan taramasının mantıklı olup olmadığı sorgulanmalıdır.
- Protokolün popülasyon üzerinde minimum negatif etkisi olduğu gösterilmelidir. Toplumdaki taşıyıcıların taranması KF yenidoğan taramasının yerine geçmemelidir.
- Bir yenidoğan tarama programında tanı almış KF'li hasta, Avrupa Kistik Fibrozis Kurumu standartlarını uygulayan bir uzman KF bakımına hızlıca erişebilmelidir.
- Bir yenidoğan tarama programı, bebeklerin direkt uzman KF bakımı için yönlendirilmeleri nedeni ile KF servislerini daha iyi organize etmek için bir mekanizma olmalıdır.
- Yeterli kaynakları olmayan ülkeler yenidoğan taramasının geçerliliğini ve toplumlarındaki yeni tanı almış bebeklerin referans merkezlerde takibinin yeterliliğini değerlendirmek için pilot çalışmalar uygulamalıdır.
- Taranan her 1000 bebek için, yetersiz kan örneği nedeniyle kabul edilebilir tekrarlanan test sayısı takip edilmeli ve <%0,5 olmalıdır. Her 1000 bebek için 20 tekrardan (2%) fazlası kabul edilemez.
- Programların minimum pozitif prediktif değer hedefi 0,3 olmalıdır.
- Programların minimum duyarlılığı %95 olmalıdır.
- Ter testi hemen yapılmalı ve aynı gün aileye rapor edilmelidir.
- Yenidoğan tarama programı ile kesin tanı almış bebeklerin çoğunluğu ilk 35 gün içinde uzman KF ekibince değerlendirilmelidir. İlk değerlendirme 58 günden daha geç olmamalıdır. Bu hedeflere uyamayan programlarda protokoller gözden geçirilmeli ve alternatif stratejiler belirlenmelidir.
- Bir KF uzmanı, sonucu aileyle yüzyüze tartışmalıdır. Aileye konsültasyon sonrası okuması için yazılı bir bilgilendirme verilmelidir. Bilgilendirme aile hekimine de gönderilmelidir. Aile çocuğun tıbbi yönetimindeki kısa ve uzun dönem planları iyice anlamalıdır. Pozitif test sonucu olan taranmış bebeklerin aileleri KF araştırmalarının işlev ve başarıları hakkında bilgilendirilmeli, klinik çalışmalara katılma fırsatlarının farkında olmaları sağlanmalıdır.
- Yenidoğan tarama programı ile kesin olmayan tanı (KFKOT) saptanan bebekler bir KF uzmanınca değerlendirilmelidir. Bir mutasyon saptandı ya da hiç mutasyon saptanmadıysa genişletilmiş gen sekans analizi yapılmalıdır. Deneyimi olan bir merkezde (yılda 150 ter testi yapılan) ter testi tekrarlanmalı ve terde klor standart metodlarla ölçülmelidir. Aileye bebeğin mevcut klinik durumu ve takibi hakkında açık, sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılmalıdır. Bu durumdaki birçok bebeğin klinik ilerlemesi ve olası gelecek semptomları hakkında belirsizlik olduğu konusunda bilgi verilmelidir. Bu bilgiler aile hekimine de iletilmelidir.

KF yenidoğan taraması Ocak 2015'te ülkemiz ulusal yenidoğan tarama programına iki basamaklı IRT/IRT ölçümü ile eklenmiştir. Bu program T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı'nca yürütülmektedir. Bu programda, sahada verilen eğitim doğrultusunda, doğan her bebekten doğumu takiben oral beslenmenin ardından 48 saat sonra topuk kanı örneği alınmakta, sağlık kurumlarında doğan bebeklerin sağlık kurumunu terk ettiği son anda kan örneği alınmakta, ayrıca ilk hafta içinde aile hekimliği birimi ya da göçmen sağlığı merkezinde yeniden topuk kanı örneği alınmaktadır. Kamu Hastaneleri ve üniversiteler, toplum sağlığı merkezleri, aile hekimlikleri, özel hastaneler aldıkları topuk kanı örneklerini il sağlık merkezine iletirler. İl sağlık merkezinde, girişi yapılmayan örneklerin sisteme kaydı yapılır; örnekler türlerine göre ayrılır; gönderi listeleri hazırlanır ve örnekler laboratuvara göndermek için belirlenen zamanda kargoya verilir (15).

Ülkemizde Ankara ve İstanbul'da olmak üzere iki tane tarama laboratuvarı mevcuttur. Her il kendisi için belirlenen laboratuvara kan göndermektedir. Toplanan örnekler en geç 1 gün içinde yenidoğan tarama programı web sayfasına kaydedilerek kargoya verilmekte, Ocak 2018 itibarıyla tüm iller her gün kan göndermektedir. Laboratuvara kabul edilen örnekler türüne göre ayrılmakta, analiz edilmekte, gerekirse laboratuvar içi tekrar veya doğrulama işlemleri yapılmakta ve örneklerin laboratuvara kabulünden itibaren 72 saat içinde sonuç verilmektedir. Sonuçlar yenidoğan tarama programı web sisteminde yayımlanmaktadır. Şüpheli bulunan bebeklerde sistemde kistik fibrozis için **"Ter Testi Merkezine Yönlendiriniz"** uyarısı çıkmakta, sonucu şüpheli çıkan bebeklere il sağlık merkezi birinci basamak sağlık çalışanları aracılığı ile ulaşmakta, normal olan bebeklere geri bildirim yapılmamaktadır. Sonucu şüpheli bulunan bebekler tanı tedavi merkezlerine yönlendirilir. Bu merkezler, kliniklerine sevk edilen bebeklerin ileri tetkiklerini yapmak, tanı koymak, takiplerini yapmak, aileye tanının yer aldığı sevk geribildirim formunu vermekle yükümlüdür.

Hastalık şüphesi ile ter testi merkezine sevk edilmesi gereken bebeklerin ailelerine uygun biçimde bilgilendirme yapılmalıdır. Aileyi endişeye sevk etmeden ancak konuyu ciddiye almalarını sağlayacak şekilde bilgi verilmeli, ilgili kliniğe bir an evvel ulaşmalarının önemi anlatılmalıdır. Aileye gidebilecekleri merkezlerin listesi sunulmalı ve kendileri için en uygun seçimi yapmaları sağlanmalıdır. Bebek hangi hastalık şüphesi ile sevk ediliyorsa ona uygun sevk kağıdı (her hastalık için farklı renkte sevk kağıdı mevcuttur), yenidoğan tarama programı web sisteminde yer alan laboratuvar sonucunu içeren çıktıyla birlikte aileye verilmeli, sevk kağıdının doğru bilgilerle doldurulduğuna emin olunmalıdır. Aileden sevk kağıdının arka yüzünü gittiği klinikte doldurtarak geri getirmesi konusunda bilgi verilmelidir.

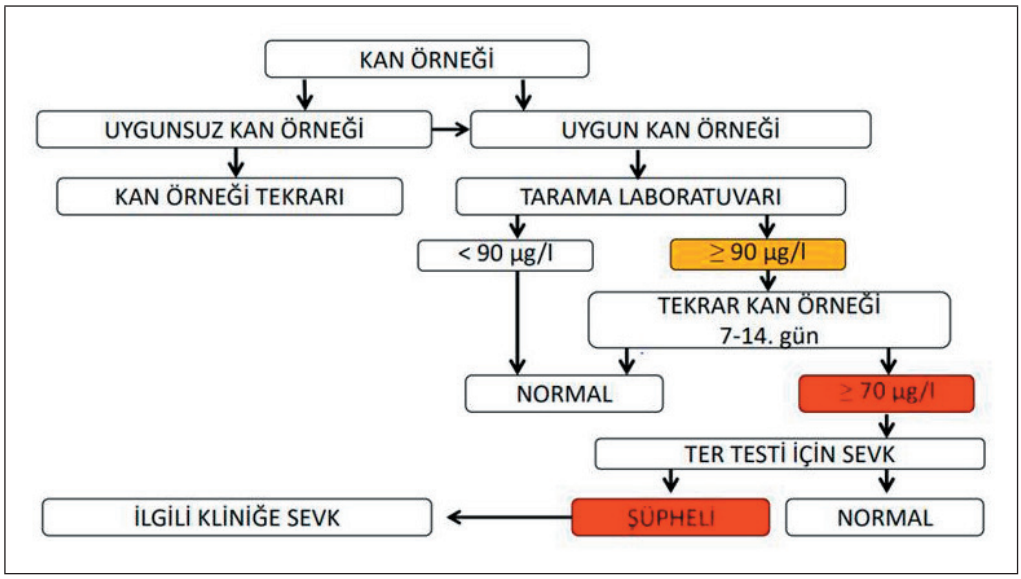
Kistik fibrozis yenidoğan taramasında ülkemizde uygulanan algoritma Şekil 1'de özetlenmistir. İlk IRT değeri 90µg/L üzerinde olan bebekler 2 hafta sonra ikinci basamak IRT ölçümü için çağrılmakta, IRT-2 değeri 70µg/L üzerinde ise KF yenidoğan taraması pozitif kabul edilmekte ve ter testi yapan merkeze sevk edilmektedir (16).

KF yenidoğan taraması pozitif olan hastanın nasıl değerlendirilmesi gerektiği TC Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan "Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi"nde özetlenmiştir (Şekil 2) (17).

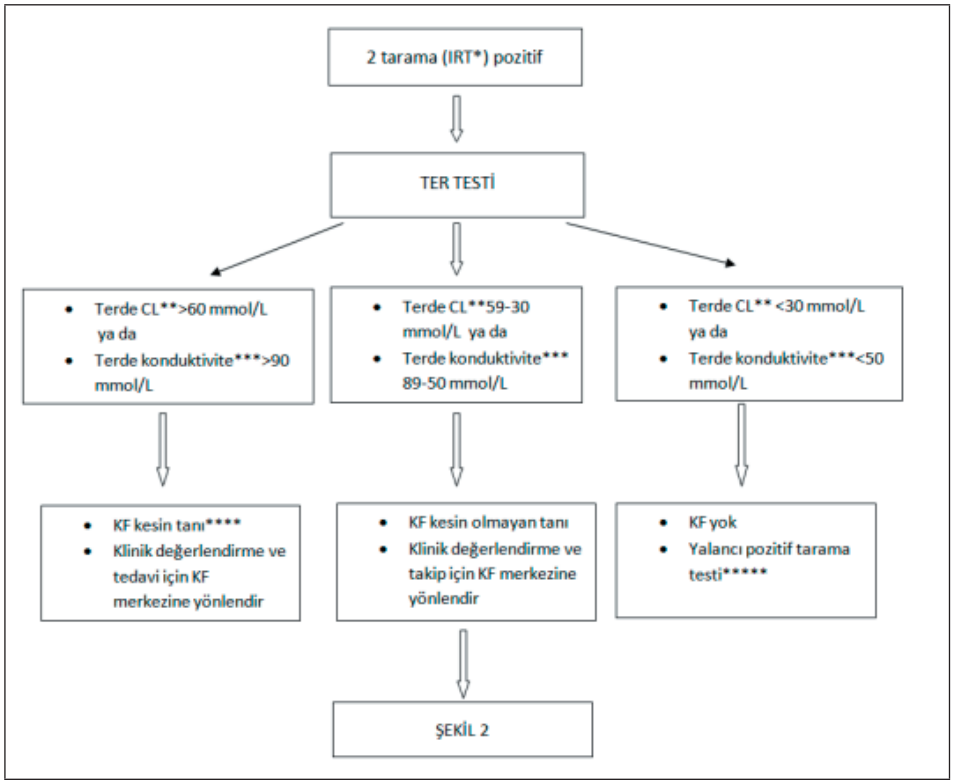
Sonuç olarak KF yenidoğan taraması 1970'li yıllardan beri birçok ülkede başarı ile uygulanmakta ve bu genetik hastalığın tanısını koymak için kullanılan rutin bir metot olarak hastaların yaşam süresini ve kalitesini artırdığı artık bilinmektedir. Her ülke, kendi sağlık alt yapısı ve toplum özelliklerini bilerek avantajlarını, maliyetini, yarar ve risklerini belirleyerek kendine uygun bir tarama programı oluşturmalıdır.

Pratik noktalar

- KF yenidoğan taraması hastalığı erken tanımak için kullanılan rutin bir metotdur; hastaların yaşam süresini ve kalitesini artırdığı bilinmektedir.
- KF tedavisinde modülatör ilaçların kullanılmasıyla bu durum daha da önem kazanmıştır.
- Her ülke, kendi sağlık alt yapısı ve toplum özelliklerini bilerek avantajlarını, maliyetini, yarar ve risklerini belirleyerek kendine uygun bir tarama programı oluşturmalıdır.



Şekil 1. KF yenidoğan taraması akış şeması.



Şekil 2. Yenidoğan tarama testi sonrası hastaları yönlendirme şeması (17).

***IRT:** İmmun reaktif tripsinojen, **Terde direk klor ölçümü yapan aletlerin sonuçları, ***Terde konduktivite (İletkenlik) ölçümü yapan aletlerin sonuçları, ****Kesin tanı için mümkünse 2 ter testi pozitifliği gereklidir, *****Yenidoğan tarama testi negatif çıkan ya da tarama testi pozitif çıktığı halde ter testi negatif çıkan hastalarda da yaşamın ilerleyen yıllarında KF ortaya çıkabildiğinden, ilerleyen zamanlarda KF klinik bulguları gösteren hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir.

- Günümüzde KF yenidoğan tarama testlerinin iskeletini IRT oluşturur. Duyarlılık ve pozitif prediktif değeri artırmak için tarama programlarında çeşitli ikinci basamak testler kullanılmaktadır.
- Programların minimum pozitif prediktif değer hedefi 0,3 olmalıdır.
- Programların minimum duyarlılığı %95 olmalıdır.
- Ter testi hemen yapılmalı ve aynı gün aileye rapor edilmelidir.
- Yenidoğan tarama programı ile kesin tanı almış bebeklerin çoğunluğu ilk 35 gün içinde uzman KF ekibince değerlendirilmelidir.
- KF yenidoğan taraması Ocak 2015'te ülkemiz ulusal yenidoğan tarama programına iki basamaklı IRT/IRT ölçümü ile eklenmiştir.
- İlk IRT değeri 90µg/L üzerinde olan bebekler 2 hafta sonra ikinci basamak IRT ölçümü için çağrılmakta, IRT-2 değeri 70µg/L üzerinde ise KF yenidoğan taraması pozitif kabul edilmekte ve ter testi yapan merkeze sevk edilmektedir.

Kaynaklar

1. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018;17:153-78.
2. Farrell PM. Is newborn screening for cystic fibrosis a basic human right? J Cyst Fibros 2008;7:262-5.
3. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. BMJ 1998;316:1771-5.
4. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. Chest 2003;123:20-7.
5. Castellani C. Newborn Screening for Cystic Fibrosis: Over the Hump, Still Need to Fine-Tune It. Int J Neonatal Screen. 2020;6:57.
6. Crossley, J.R.; Elliott, R.B.; Smith, P.A. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. Lancet 1979;1,472–4.
7. Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn Screening for CF across the Globe-*Where Is It Worthwhile*? Int J Neonatal Screen 2020;6:18.
8. CLSI. Newborn Screening for Cystic Fibrosis; approved guideline. CLSI document NBS05A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.
9. Therrell BL Jr, Hannon WH, Hoffman G, et al. Immunoreactive trypsinogen (IRT) as a biomarker for cystic fibrosis: challenges in newborn dried blood spot screening. Mol Genet Metab 2012;106:1–6.
10. Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, et al. Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterization of infants with a false-positive screening test. Pediatr Pulmonol 1989;6:42–8.
11. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2016;4:653-61.
12. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. Pediatr Clin North Am. 2016;63:599-615.
13. Wilcken B, Brown AR, Urwin R, Brown DA. Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: results in 75,000 newborn infants. J Pediatr 1983;102:383–7.
14. Southern KW, Munck A, Pollitt R, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros 2007;6:57–65.
15. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html
16. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar//KF_Akis_Semasi.pdf
17. TC Sağlık Bakanlığı Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi 2017.

3.3. Kistik Fibrozis İlişkili Metabolik Hastalık/ Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Pozitif, Belirsiz Hastalık

Kistik fibrozis (KF) yenidoğan tarama (YDT) programları ile KF hastası çocukların erken tanı ve tedavisi sağlanır. Böylece uzun süreli prognoz ve sağ kalımları giderek daha da iyileşmektedir. Ancak tarama testinin bu esas amacının dışında, kullanılan protokollerden bağımsız olarak YDT testi pozitif saptanıp tanısı belirsiz olan bebekler de tespit edilmektedir. Bu bebekler için ABD'de "KF transmembran kondüktans regülatör ile ilişkili metabolik sendrom" (KİMS) ve Avrupa'da "KF yenidoğan tarama pozitif, belirsiz hastalık/KF kesin olmayan tanı" (KFKOT) terimleri kullanılmaktadır (1). Ancak uluslararası ortak bir yaklaşım ve tanımlama belirlenmesi için 2016 yılında kriterler gözden geçirilmiş ve bu durum için KİMS/KFKOT terimi kullanılması kararlaştırılmıştır (2).

Bu bebeklerin çoğu yaşam boyu asemptomatik kalacaktır. Bir kısmında zamanla KF düşündüren semptomlar ortaya çıkacak, bir kısmı KFTR ile ilişkili bozukluk/hastalık (KFİB) tanısı alacaktır. Ayrıca bir kısmına da KF tanısı konulacaktır (3). Bu bebeklere yaklaşım, klinik deneyim arttıkça değişmektedir.

KİMS/KFKOT tanımı

- Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi pozitif olan asemptomatik bir bebek

  VE

- Terde klor değeri <30 mmol/L ve en az birinin fenotipik sonuçları belirsiz olan iki KFTR mutasyonu varlığı

  VEYA

- Terde klor değeri ara değer (30-59 mmol/L) ve sıfır veya bir KF'e neden olan mutasyon varlığı

olarak tanımlanır (2,4). Kullanılan tüm KF YDT programlarında KİMS/KFKOT tanısı konulmaktadır. KF'ye neden olan mutasyonlar CTFR2 veri tabanından araştırılmalıdır (https://cftr2.org/).

DNA analizi içeren tarama programlarında KİMS/KFKOT tanı koyulma oranı daha yüksektir. KF/KFKOT oranı kullanılan protokollere göre Avrupa ülkelerinde 32:1 - 1.2:1 oranında değişmektedir (5). Daha fazla DNA mutasyonu içeren panellerin kullanılması YDT programının duyarlılığını artırır. Bakılan mutasyonlar KF'ye neden olan patojen mutasyonlarla sınırlandırılmazsa KİMS/KFKOT tanısında artış olur (5). Bu nedenle DNA analizi yapılan KF YDT protokollerinde sadece KF'e neden olan patojen mutasyonların taranması KİMS/KFKOT tanımlama sıklığını azaltacaktır.

DNA analizi içermeyen YDT protokollerinde KİMS/KFKOT'lu bebekler daha az tanımlanır, ancak bu protokollerin genellikle pozitif tahmin değeri (PPV) ve duyarlılığı daha düşüktür. İmmun reaktif tripsinojen (IRT) kullanılan bir protokolün performansını iyileştirmek için ikinci bir biyokimyasal belirteç olan pankreatit ile ilişkili protein (PAP) protokole eklenebilir. Bu iki biyokimyasal belirteci paralel olarak ölçmek, PPV'yi iyileştirebilir, ancak duyarlılığı azaltabilir. KİMS/KFKOT tanımlamasını en aza indirmek için IRT, PAP ve DNA analizini içeren farklı protokoller tasarlanabilir (2,6).

KİMS/KFKOT tanımlamasını azaltmak için uygulanabilecek başka bir strateji ise KF'ye neden olan tek bir mutasyon saptanıp, ter testi pozitifliğinin olmadığı durumda genişletilmiş DNA analizinden önce fekal pankreatik-elastaz-1 (PE-1) ölçümü yapılmasıdır. Düşük PE-1'e sahip bebekler, olası KF kabul edilir ve tedavi başlanır. PE-1'i normal olan bebekler için genişletilmiş DNA analizi yapılmadan ter testi tekrar edilir (2,7).

KİMS/KFKOT tanısında nazal potansiyel fark, intestinal akım ölçümü ve intestinal organoidlerin kullanımı ile ilgili yeterli kanıt olmadığı için kullanımları önerilmemektedir (8).

"T.C. Sağlık Bakanlığı Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi"'ne göre YDT programımıza uygun olarak hazırlanmış KİMS/KFKOT tanı algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir (9).

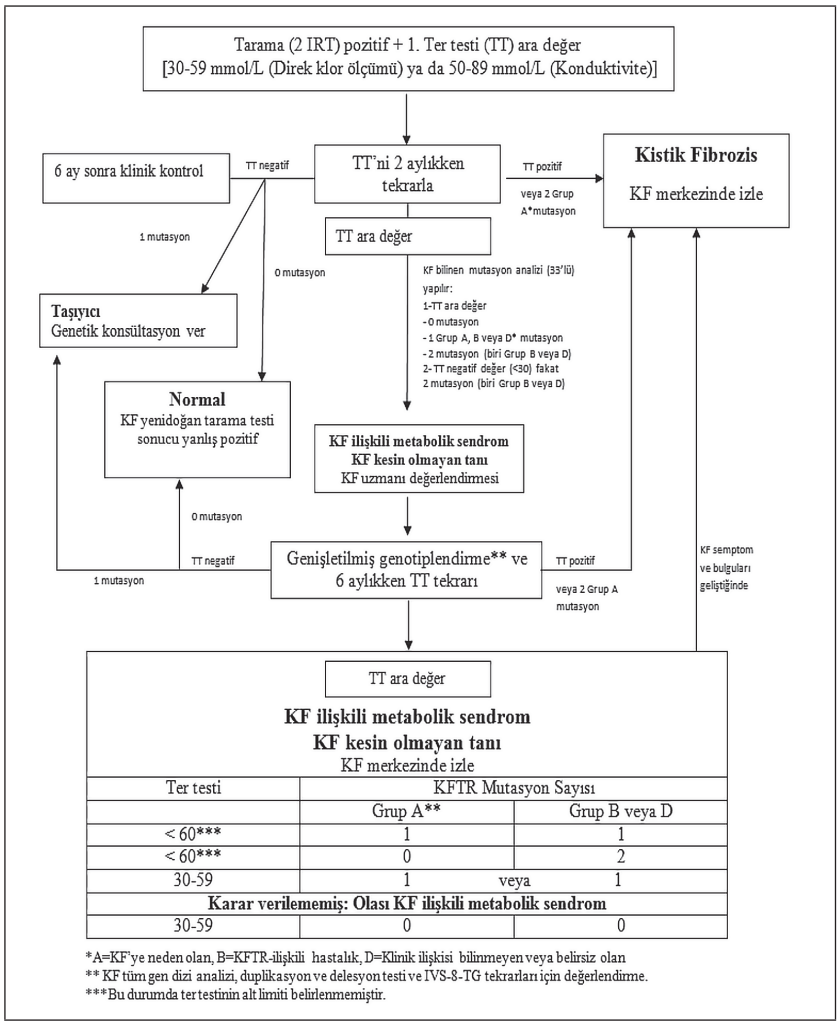
KİMS/KFKOT klinik bulguları

KİMS/KFKOT tanılı hastaların zamanla KF tanısı alma oranı %6-48 sıklığında bildirilmiştir. Bu oranlardaki farklılıklar;

- Kullanılan YDT protokolüne,
- KİMS/KFKOT tanımlamasında farklılıklar olmasına,
- KFTR mutasyonlarının zamanla farklı yorumlanmasına (önceden klinik önemi bilinmeyen bir mutasyonun daha sonra KF'ye neden mutasyon olarak sınıflandırılması)
- Takip sürelerindeki farklılıklara da bağlı olabilir (1,2).

KİMS/KFKOT'lu bebeklerin ortanca IRT düzeyleri KF hastalarından belirgin derecede düşük saptanmıştır. Ancak KF tanısına dönüşen hastalarla KİMS/KFKOT'lu olarak kalan hastaların ilk IRT değerleri arasında fark saptanmamıştır (10,11). YDT programında daha yüksek IRT değerleri saptanan KİMS/KFKOT'lu hastaların KF'ye dönüşme riskinin daha fazla olabileceği bildirilmiştir (12).

KİMS/KFKOT'lu hastalarda yapılan az sayıda çalışmada hastaların klinik durumlarının iyi olduğu ve bu has-



Şekil 1. "T.C. Sağlık Bakanlığı Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi"'ne göre KİMS/KFKOT tanı algoritması (9).

taların klinik bulgularının KF tanısına dönüşmesinde ilk üç yaşta belirleyici olmadığını belirtilmiştir (13). KİMS/KFKOT'lu hastalarda KF hastalarına göre daha düşük oranlarda *P.aeruginosa* (%12-24) ve *S.aureus* (%40-68) üremeleri olup, hastaların bir kısmında KF'ye özgü olmayan geçici solunumsal bulgular görülebileceği bildirilmiştir (2,10,11). Bu hastaların tamamı pankreatik yeterliliğe sahiptir (2).

KİMS/KFKOT tanısından KF tanısına dönüş yaşı çeşitli çalışmalarda ortalama/ortanca 0,19 - 2,5 yaş aralığında olarak bildirilmiştir (2, 10,11,13-17). Ter testi ara değer olan hastaların, ter testi normal olan hastalara göre ileride KF tanısı alma olasılığı daha yüksektir (11,13,14). KİMS/KFKOT'lu hastalar takipte KFİB tanısı da alabilirler ancak hangi hastaların bu açıdan daha riskli olduğu bilinmemektedir.

KİMS/KFKOT tanısı alan çocukların aileleri ile iletişim

KF YDT testi uygulanan bebeklerin ailelerine bu süreç hakkında net bilgi vermek gereksiz stres ve kaygıyı en aza indirmek için önemlidir. KİMS/KFKOT'lu hastalara optimal yaklaşım konusunda uluslararası kabul görmüş bir fikir birliği yoktur (2,18).

Pozitif bir YDT sonucunun tek başına tanısal olmaması ve kesin tanıyı doğrulamak veya dışlamak için daha fazla test yapılması gerekliliği, aileler için uzun bir belirsizlik dönemine neden olur. Bu ailelerle iletişim kurulurken dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda sıralanmıştır (2);

- Sağlık personeline olan güveni sürdürmek için ebeveynlerle net bir şekilde iletişim kurulmalıdır.
- Bu durumun uzun süreli sonuçları kesin olarak bilinmediği için sadece devam eden çalışmalar ve kayıt sistemi verileri ile daha net sonuçların elde edilebileceği belirtilmelidir.
- Aileler ile konuşurken hastanın KF yerine KİMS/KFKOT tanısı almasının daha iyi bir sonuç olduğu söylenmemelidir. Aileler KİMS/KFKOT tanısı nedeni ile endişeli olabilir. Ayrıca bu hastaların bir kısmının ileride KFİB ya da KF tanısı alabileceği akılda tutulmalıdır.
- Pozitif YDT sonucunun tanısal açıklama gerektiren bir yolculuğun başlangıcı olduğu belirtilmelidir.
- Varsa ulusal veriler aile ile paylaşılıp, KF tanısına dönüşebilecek çocukların oranı hakkında bilgi verilmelidir.
- Klinik gidişatı izlemek ve KF ile ilişkili klinik özellikleri tanımak için okul öncesi yıllarda yapılacak düzenli klinik ziyaretlerin amacı anlatılmalı ve bu bulguların uzun bir zaman diliminde gelişebileceği açıklanmalıdır.
- Ebeveynler/bakıcılar ve birinci basamaktaki hekimlere hangi semptomlara karşı tetikte olması gerektiği ve KF ekibinden ne zaman görüş alması gerektiği konusunda eğitim verilmelidir.
- Bebek için sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürülmelidir.
- KİMS/KFKOT'lu bebeklerin klinik durumlarının iyi olduğu ve çoğunun iyi kalacağı vurgulanmalıdır.
- KİMS/KFKOT'lu çocuğun sonraki yaşamında KFİB veya KF tanısı alabileceği riski aileye anlatılmalıdır.

İdeal olarak aile ile iletişim yıllar boyunca aynı ekip tarafından kurulmalı ve karışık mesajlardan kaçınılmalıdır. Bir klinik psikoloğun ekip içinde olması iletişim için daha yararlı olabilir. Genetik sonuçların daha ayrıntılı yorumlanması ve daha sonraki gebelik planlamaları hakkında ebeveynlere genetik danışmanlık vermelidir (2).

KİMS/KFKOT'lu hastaların izlemi

Hastalarda saptanmış olan mutasyonlar KFTR fonksiyonun etkilenim derecesini göstermek açısından fikir verici olmaktadır. KF'ye neden olan mutasyonlar daha çok işlevsel bozukluğa yol açar. Değişken klinik bulgulara neden olan mutasyonlar daha hafif derecelerde işlev bozukluğuna ve KF'ye neden olmayan mutasyonlar ise kısmen veya tamamen korunmuş işlevsel fonksiyona sahiptir (2). Hastaların klinik bulguları sahip olduğu mutasyonlara göre farklılıklar gösterebilir. Hastaların sahip oldukları mutasyonların özellikleri takip planında ve takipten çıkarılma sürecinde yol gösterici olabilir.

KİMS/KFKOT'lu bebeklerin değerlendirilmesi, belirlenmesi ve erken yönetimi konusunda çalışmalar son 10 yılda yapılmaktadır. Bu nedenle daha uzun vadeli izlem ve sonuçları hakkında henüz yeterli veri bulunmamaktadır. KİMS/KFKOT'lu bebeklerde rutin KF tedavilerinin kullanılmasını destekleyen bir kanıt yoktur. Ayrıca bu tedavilerin iyatrojenik etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (2). Hastaların güncel izlem önerileri yaş dönemlerine göre aşağıda sıralanmıştır. Tablo 1'de yaşlara göre izlem çizelgesi gösterilmiştir.

İlk değerlendirme

İlk değerlendirme klinik değerlendirmeyi, ter testini, genişletilmiş KFTR gen analizi eksikse tamamlamayı (www.cftr2.org adresinden güncellemeler kontrol edilerek) ve pankreatik fekal elastaz-1 (PE-1) ölçümünü içermelidir. Klinik değerlendirme solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve beslenme durumunu değerlendirmesini içerir (Tablo 1). Ter testi, yeterli deneyime sahip ve terde klor ölçümü yapılan bir merkezde yapılmalıdır. Ebeveynler, KİMS/KFKOT'un olası sonuçları, nerede ve ne sıklıkta izlenecekleri hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir. Daha sonra planlanabilecek gebelikleri için ebeveynlere genetik danışmanlık verilmelidir (2,19,20).

Tablo 1: KİMS/KFKOT tanılı çocukların klinik izlem önerileri (2).

	İlk değerlendirme	6. ay	12. ay	2 yaş	3 yaş	4 yaş	5 yaş	6 yaş**
Tanısal Testler*								
Ter testi	X	X	K	X	K	K	K	X
Genişletilmiş DNA analizi	X							K
KF mutasyonlarının CFTR2 veri tabanında gözden geçirilmesi	X	X	X	X	X	X	X	X
Pankreatik fekal elastaz-1 düzeyi	X	K	X	K	K	K	K	K
Bakım yönetimi								
Aile ve doktoruna KİMS/KFKOT tanısı hakkında bilgilendirme (Ya da tanı değişimi)	X	X	X	K	K	K	K	X
Aileyi takip konusunda bilgilendirme	X	X	X	X	X	X	X	X
Genetik danışmanlık	X							K
Solunum sistemi değerlendirmesi: öykü (öksürük, enfeksiyon), oskültasyon, solunum sayısı	X	X	X	X	X	X	X	X
Gastrointestinal sistem değerlendirilmesi: öykü, fizik muayene	X	X	X	X	X	X	X	X
Beslenme durumu değerlendirilmesi: kilo, boy, vücut kütle indeksi ve persentilleri	X	X	X	X	X	X	X	X
Solunum yolu kültürleri	K	K	K	K	K	K	K	K
Akciğer görüntülemesi	K	K	K	K	K	K	K	X
Akciğer temizleme indeksi (LCI)								X
Spirometri								X
Sigara maruziyetinin önlenmesi	X	K	K	K	K	K	K	K

X: Vizitte yapılmalı. K: Klinik belirtilere göre karar verilmeli. *Her vizitte KİMS/KFKOT tanısının devam ettiği ya da varsa KF tanısına dönme hakkında aileye bilgi verilmelidir. **6 yıllık süreç gözden geçirilir ve gelecek takipleri planlanır.

Özellikle persistan öksürük, kilo alamama, kilo kaybı gibi belirtiler olduğunda yapılacaklar, çocuk doktoruna ve/veya KF merkezine başvuru konusunda aileye yazılı bilgilendirme raporu verilmelidir. Hastanın kardeşlerine de klinik belirtiler varsa ter testi ve gerekirse genetik inceleme yapılmalıdır. Tüm aile için sağlıklı bir yaşam tarzının önemi, özellikle sigara maruziyetinin önlenmesi anlatılmalıdır (2,19,20).

KİMS/KFKOT'lu bebeklerin değerlendirilmesi ve yönetimi, KF konusunda uzman bir doktor tarafından yapılmalıdır. Hastane randevularında olası çapraz enfeksiyon riski göz önünde bulundurulmalı ve randevu günleri buna göre düzenlenmelidir (2,19,20).

İlk iki yaşta izlem ve değerlendirme

İlk iki yıldaki kontrollerin sıklığı bebeğin sağlık durumuna ve ebeveynlerin kaygı ve algı düzeylerine bağlı olacaktır (19,20). Rutin solunum yolu kültürü alınması veya görüntüleme yapılması önerilmemektedir (11).

Altı ay ve iki yaşında yeterli deneyime sahip bir merkezde ter testi tekrarlanmalıdır. Yılda bir yapılan ter testi uygun kabul edilebilir ve ebeveynler için güven verici olabilir, ancak iki yaşında yapılan ter testinin KF tanısı açısından en belirleyici olduğu gösterilmiştir (10). Ancak bir yaşında yapılacak ter testinin de erken tanı açısından yararlı olabileceği bildirilmiştir (21).

KF'li bebeklerde yaşamın ilk yılında PE-1 (≥ 200 µg/g) düzeyi dalgalanma gösterebilir, yıllık tekrar önerilir. Klinik belirti varsa (yağlı dışkılama, kilo alamama, vb) PE-1 düzeyini erken tekrar etmek gerekir. Aile iyi bakım ve takip sağlıyorsa, bebek iyiyse ve uygun şekilde kilo alıyorsa klinik kontrolleri yıllık olarak planlanabilir (22).

Okul öncesi dönemde (3-5 yaş) izlem ve değerlendirme

Bu dönemde KİMS/KFKOT'lu çocuklar en az yılda bir kez görülmelidir. Klinik şüphe varsa veya 2 yaşında yapılan ter testi ara değer olarak sonuçlanmışsa yıllık ter testi yapılmalıdır. Ter testi pozitif saptanan asemptomatik çocuklarda test tekrar edilmelidir. Tanı için iki defa pozitif ter testi sonucu gerekmektedir. Hastaların genetik sonuçları ile ilgili olası güncellemeler her yıl www.cftr2.org adresinden kontrol edilmelidir (2).

Klinik belirtiler varsa (artmış, inatçı veya prodüktif öksürük) solunum yolu kültürü alınmalıdır. Şikayeti olmayan çocuklarda rutin solunum yolu kültürü alınması önerilmez. Bu bebeklerde solunum yolu kültüründe üreme saptanması durumunda tedavi verilmesi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Radyolojik görüntüleme rutin önerilmez, klinik bulgular varsa planlanmalıdır. Okul öncesi dönemde rutin solunum fonksiyon testleri uygulanamamaktadır. Ancak son yıllarda akciğer temizleme indeksi (*LCI*) ölçümü yapan merkezler artmaktadır. İlk beş yılda KİMS/KFKOT'lu çocuklar için rutin LCI ölçümü önerilmemektedir. Ancak klinik belirtiler varsa uygulanabilir ve yüksek sonuçlar klinik KF tanısını destekleyebilir (23).

KFTR mutasyonları hakkında yeni bilgiler elde edilmişse tekrar genetik danışmanlık verilmelidir. Varsa yeni bilgiler (ter testi sonucunda değişiklik, KFTR mutasyonlarının güncellenmiş sınıflandırması, vb) aile ile tartışılmalıdır (2).

Altı yaşında değerlendirme

KİMS/KFKOT'lu çocuklara altı yaşında, daha kapsamlı bir değerlendirme yapılır. Altı yaş değerlendirmesi standart klinik değerlendirme yanı sıra ter testi, solunum fonksiyon testi (mümkünse LCI ve spirometri), akciğer grafisi ve yapılabiliyorsa toraks MR görüntülemesini ve PE-1 düzeyi ölçümünü içerebilir (11).

Bu sonuçlar ve çocuğun gelişimi ebeveynlerle tartışılır ve gelecekteki yönetim ve takip planları hakkında ortak bir karar alınmalıdır. Bu sonuçlarla az sayıda hasta KF tanısı da alabilir ve takibine KF merkezinde devam edilir. Ancak asemptomatik KİMS/KFKOT'lu çocukların büyük bir kısmının normal büyüme, akciğer fonksiyonu ve görüntülemesi, normal terde klor değerleri (<30 mmol/L) ile sağlıklı bir şekilde 6 yaşına ulaştığı gösterilmiştir. Bu çocukların KF tanısına dönüşmesi olasılığı oldukça düşüktür (11).

Altı yaşında yapılan ayrıntılı değerlendirme sonrası normal sonuçlar saptandığında KİMS/KFKOT'lu çocuklar KF merkezi takibinden çıkarılıp çocuk hekimi tarafından düzenli takibe devam edebilir ya da KF merkezinde yıllık kontrollere devam edilebilir. Bu seçenekler aile ile tartışılıp karar verilir. Çocuk hekimi takibine devam edecek olan hastalar solunum sitemi ve gastrointestinal sistem bulguları hakkında ayrıntılı bilgilendirilir. Bu bulguların erişkin yaşta da ortaya çıkabileceği anlatılır ve belirtiler saptandığında KF merkezine başvurmaları önerilir. Bu hastaların daha sonraki yıllarda KFİB tanısı alabileceği de anlatılmalıdır. Bu açıdan özellikle erkek çocuklar için infertilite araştırması, gerekirse semen incelemesi ve skrotal ultrason çekilmesi konusunda bilgilendirilme yapılmalıdır (2).

Adölesan dönemde değerlendirme

Değişken klinik bulgulara neden olan ve KF'ye neden olan bir mutasyon taşıyan KİMS/KFKOT'lu çocuklarda altı yaşına kadar herhangi bir hastalık belirtisi görülmeyebilir. Ancak doğumda saptanan yüksek IRT ile birlikte bu genotipin varlığı, yaşamın ileri yıllarında bazı klinik bulguların ortaya çıkması açısından önemli bir risk faktörüdür (2).

Daha önce KİMS/KFKOT tanısı olan bir çocuk, genç erişkin yaşına geldiğinde ayrıntılı klinik değerlendirme yapılıp olası sonuçlar hakkında bilgilendirilir. Sağlıklı yaşam tarzı önerilerinde bulunulur, sigaradan uzak durması ve aktif bir yaşam tarzı olması önerilebilir (2).

Ebeveynler, KFİB hakkında özellikle de konjenital bilateral vas deferens yokluğu açısından bilgilendirilir. Uygun zamanda üroloji konsültasyonu planlanabilir (2). Sözlü bilgilerin yanı sıra, yazılı kaynaklar ve diğer güvenilir bilgi kaynakları aile ve çocuk ile paylaşılır. İzlemde soruları ya da hastalık belirtileri olursa tekrar başvurmaları önerilir (2).

Pratik noktalar

- Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi pozitif olan asemptomatik bir bebekte terde klor değeri <30 mmol/L ve en az birinin fenotipik sonuçları belirsiz olan iki KFTR mutasyonu varsa veya terde klor değeri ara değer (30-59 mmol/L) ve sıfır veya bir KF'ye neden olan mutasyon varsa KİMS/KFKOT tanısı koyulur.
- KİMS/KFKOT tanılı hastaların %6-48'i zamanla KF tanısı alabilir.
- KF YDT testi uygulanan bebeklerin ailelerine bu süreç hakkında net bilgi verilmelidir.
- KİMS/KFKOT'lu bebeklerde rutin KF tedavilerinin kullanılmasını destekleyen bir kanıt yoktur.
- KİMS/KFKOT'lu bebeklerin değerlendirilmesi ve yönetimi, KF konusunda uzman bir doktor tarafından yapılmalıdır.
- Hastalar solunum sitemi ve gastrointestinal sistem bulguları hakkında ayrıntılı bilgilendirilir.
- KİMS/KFKOT'lu çocuğun sonraki yaşamında KFİB veya KF tanısı alabileceği göz önünde bulundurulmalı ve bu açılardan takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Munck A. Inconclusive Diagnosis after Newborn Screening for Cystic Fibrosis. Int J Neonatal Screen 2020; 6: 19.
2. Barben J, Castellani C, Munck A, et al; European CF Society Neonatal Screening Working Group (ECFS NSWG). Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). J Cyst Fibros 2021; 20: 810-19.
3. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome and cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis. J Pediatr 2017; 181S: S5).-S51.
4. Southern KW, Barben J, Gartner S, et al. Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. J Cyst Fibros 2019; 18: 778-80.
5. Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, et al. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros 2017; 16: 207-13.
6. Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, et al; CHOPIN Study Group. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. Thorax 2012; 67:289-95.
7. Barben J, Rueegg CS, Jurca M, et al. Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. Measurement of fecal elastase improves performance of newborn screening for cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2016; 15: 313-7.
8. Ensinck M, De Keersmaecker L, et al. Phenotyping of Rare CFTR Mutations Reveals Distinct Trafficking and Functional Defects. Cells 2020; 9: 754.
9. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi İle Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi, 2015.
10. Ooi CY, Castellani C, et al. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. Pediatrics 2015;135:e1377-85.
11. Munck A, Bourmaud A, Bellon G, et al; DPAM Study Group. Phenotype of children with inconclusive cystic fibrosis diagnosis after newborn screening. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 918-28.
12. Ooi CY, Sutherland R, Castellani C, et al. Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis. BMC Pediatr 2019; 19: 369.
13. Kharrazi M, Yang J, Bishop T, et al. California Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in California. Pediatrics. 2015; 136: 1062-72.
14. Groves T, Robinson P, Wiley V, Fitzgerald DA. Long-term outcomes of children with intermediate sweat chloride values in infancy. J Pediat. 2015; 166: 1469-74.
15. Levy H, Nugent M, Schneck K, et al. Refining the continuum of CFTR-associated disorders in the era of newborn screening. Clin Genet 2016; 89: 539-49.
16. Terlizzi V, Mergni G, Buzzetti R, et al. Cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis (CFSPID): Experience in Tuscany, Italy. J Cyst Fibros 2019; 18: 484-90.
17. Ren CL, Fink AK, Petren K, et al. Outcomes of infants with indeterminate diagnosis detected by cystic fibrosis newborn screening. Pediatrics 2015; 135: e1386-92.
18. Chudleigh J, Ren CL, Barben J, Southern KW. International approaches for delivery of positive newborn bloodspot screening results for CF. J Cyst Fibros 2019; 18: 614-21.
19. Munck A, Mayell SJ, Winters V, et al; ECFS Neonatal Screening Working Group. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros 2015; 14: 706-13.

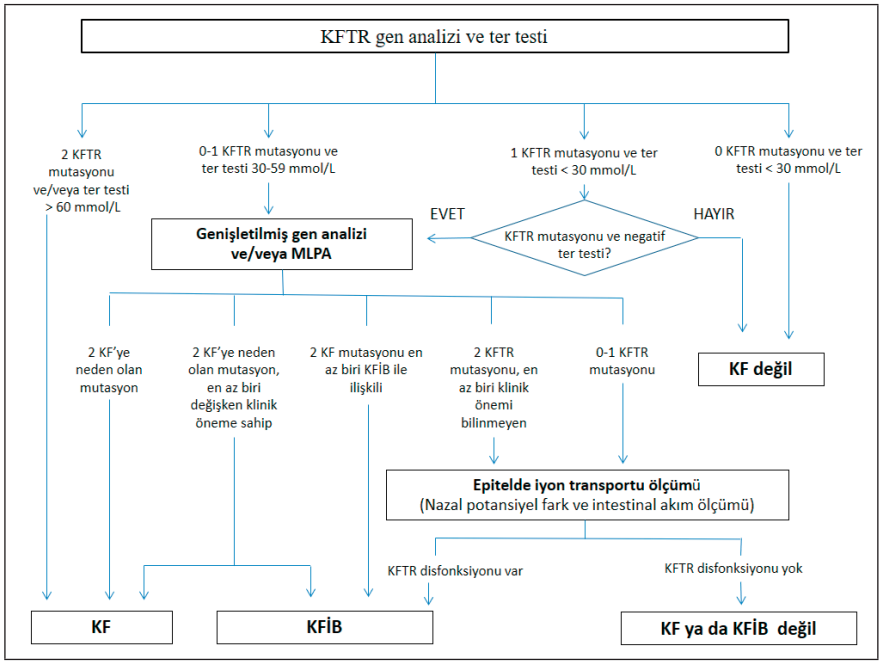
20. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Parad RB, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. J Pediatr 2009; 155: S106-16.
21. Terlizzi V, Claut L, Colombo C, et al. Outcomes of early repeat sweat testing in infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/CF screen-positive, inconclusive diagnosis. Pediatr Pulmonol 2021; 56: 3785-91.
22. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, et al. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2013; 162: 808-12.
23. Kasi AS, Wee CP, Keens TG, Salinas DB. Abnormal lung clearance index in cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID) children with otherwise normal FEV_1. Lung 2020; 198: 163-67.

3.4. KFTR İlişkili Bozukluk/Hastalık

KFTR ilişkili bozukluk/hastalık (KFİB), KFTR disfonksiyonuna bağlı, genellikle tek organ tutulumu ile giden ve KF tanı kriterlerini karşılamayan hastaları tanımlamada kullanılır (1,2).

KFİB şüphesi olan hastalara ter testi ve KFTR gen analizi yapılmalıdır. KFİB'li hastaların ter testi ara değer (30-59 mmol/L) ya da negatif (<30 mmol/L) olarak sonuçlanır. KFTR gen analizinde 0 veya 1 KF'ye neden olan mutasyon saptanabilir. Bu hastalarda, hastalığa neden olan iki mutasyonun olmadığını göstermek için gen duplikasyonları ve delesyonlarını da değerlendiren çoklu ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (*Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplication- MLPA*) uygulanmalıdır (3). KFİB tanısında iki mutasyon saptandığında en az biri KF'ye neden olmayan bir mutasyondur (4). Hastalığa neden olan iki mutasyon varsa, hastaya KFTR ile ilişkili hastalık yerine KF tanısı konulmalıdır. Ayrıca KFTR disfonksiyonu gösteren nazal potansiyel fark veya intestinal akım ölçümü de KFİB tanısında kullanılabilir (1,2). Şekil 1'de KFİB tanı algoritması gösterilmiştir (2).

KFİB, konjenital bilateral vaz deferens yokluğu (KBVDY), pankreatit, bronşektazi, kronik sinüzit ve akuajenik palmoplantar kerotoderma olarak tanımlanmaktadır (2).



Şekil 1. KFTR ilişkili hastalık tanı algoritması (2).
KF: Kistik fibrozis, **KFİB:** KFTR ilişkili hastalık, **MLPA:** Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplication.

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu

En sık görülen KFİB, KBVDY'dir. KBVDY, erkek infertilite nedenlerinin %1-5'ini oluşturur (5). KBVDY'li erkeklerin yaklaşık %80- 90'ı en az bir KFTR mutasyonu ve %50-60'ı iki KFTR mutasyonu taşır (6,7). Erkek KF hastalarının neredeyse tamamında mevcuttur (2). İzole KBVYD ile birlikte KFTR disfonksiyonu saptanan hastalar, KF tanı kriterlerini karşılamıyorsa KFİB tanısı alırlar.

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu, mezonefrik (Wolffian) kanalın gelişim kusuru ile ilgilidir. Tanıda, skrotum muayenesinde vaz deferens palpe edilemez. Testisler boyutları normal veya küçüktür. Erkeklerin bir kısmında skrotumda vas deferens palpe edilebilir ancak kord fibrotik veya kanal lümeni tıkalıdır (1). Semen analizinde; seminal hacim düşük (< 1.0 ml), pH düşük (ortalama < 6.8), fruktoz düzeyi düşük ve azospermi mevcuttur (1,8,9). Transrektal ultrasonografi seminal veziküllerin, prostatın ve ejekülasyon kanallarının morfolojisini ve boyutunu incelemek için kullanılır. Tipik olarak, epididimin gövdesi ve kuyruğu atrofiktir veya yoktur. Epididim kalıntıları genişlemiştir, buna karşın epididimin başlığı mevcuttur (1,10). Hastalarda üst üriner sistemi değerlendirmek için karın ultrasonografisi yapılır (1).

Konjenital bilateral vas deferens yokluğunda en sık saptanan mutasyon, hastaların yaklaşık %40'ında bulunan F508del'dir Daha sonra hastaların %35'inde IVS8-T5 mutasyonu saptanmaktadır (10,11). IVS8-T5 mutasyonu hastaların çoğunda *cis* pozisyonda IVS8-TG12 veya TG13 ile birlikte bulunur (12). R117H de sık saptanan mutasyonlardandır (13).

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu ve KFTR mutasyonları olan hastalar KF açısından bir KF merkezinde değerlendirilmeli ve KF'nin diğer bulguları araştırılmalıdır. Hastalar solunum sistemi ve gastrointestinal sistem bulguları açısından takip edilmelidir.

Pankreatit

İdiyopatik kronik pankreatit, pankreas parankiminde ilerleyici fibrozise yol açan, pankreasın morfolojik anormallikleri ve karın ağrısı ile karakterize inflamatuar bir hastalıktır (14). Erken dönemde genellikle tekrarlayan akut pankreatit atakları görülür. Zamanla sindirim bozukluğuna, steatore, kilo kaybı ve bazen de diyabete yol açan ekzokrin pankreatik yetmezlik gelişir. Altta yatan bir etiyoloji bulunmadığında idiyopatik pankreatit olarak adlandırılır (2).

İzole pankreatit ile birlikte KFTR disfonksiyonu saptandığında KF tanı kriterleri karşılanmıyorsa hasta KFİB tanısı alır.

KFTR, katyonik tripsinojen (PRSS1), serin proteaz inhibitörü Kazal 1 (SPINK1), anyonik tripsinojen (PRSS2), kimotripsinojen C (CTRC) ve kalsiyum algılayıcı reseptör (CASR) genleri idiopatik pankreatit ile ilişkili genlerdir (4). İdiyopatik kronik pankreatitli bireylerin yaklaşık %30'unda en az bir KFTR mutasyonu bulunurken, yaklaşık %10'u KF'ye neden olan bir mutasyon ile birlikte diğer alelde KF'ye neden olmayan bir mutasyon taşırlar (15). Bu hastalarda en sık bildirilen KFTR mutasyonları F508del, IVS8-T5 mutasyonu, R117H-T7, L206W, D1152H, R1070Q, R347H, R334W ve 2789 + 5G > A'dır (16-19).

Bronşektazi

Bronşektazi, patogenezi tam olarak bilinmeyen, birçok faktörün etiyolojide yer aldığı, kalın duvarlı bronşların anormal ve geri dönüşümsüz dilatasyonu ile karakterize, akciğer hasarı ile sonuçlanan patolojik bir durumdur (1,4). Bronşektazili hastaların %50'sinde bir neden saptanamaz ve idiyopatik olarak adlandırılırlar (20).

İzole bronşektazisi olan hastalarda KFTR disfonksiyonu saptandığında, KF'nin diğer bulguları yoksa ve KF tanı kriterleri karşılanmadığında KFİB tanısı konulur. Bu hastaların %10-50'sinde en az bir KFTR mutasyonu, %5-20'sinde iki KFTR mutasyon saptandığı bildirilmiştir (4,21-27). İki mutasyon saptanan hastalarda sıklıkla mutasyonlardan yalnızca biri KF'ye neden olan mutasyondur (1). IVS8-5T alelinin bu hastalarda sık görüldüğü bildirilmiştir ancak sıklığı KBVDY'deki kadar yüksek değildir (1,2,21).

Bronşektazili hastalara ter testi, KFTR mutasyon analizi ve KF için diğer tanı testleri yapılmalı ve bir KF uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Bronşektazi etiyolojisinde yer alabilecek tüm nedenlerin ekarte edilmesi, KF ile dikkatli bir ayırıcı tanı yapılması ve oluşabilecek diğer

bulgular açısından da yakın takip edilmeleri gerekmektedir (2).

Kronik rinosinüzit

KF'li hastaların çoğunda nazal polipozis ile ilişkili kronik rinosinüzit görülür. Şiddetli veya tekrarlayan kronik rinosinüzit/nazal polipozisi olan olgular KF ve primer siliyer diskinezi gibi hastalıklar açısından araştırılmalı, ter testi ve KFTR gen analizi yapılmalıdır (2).

Anormal KFTR'nin kronik rinosinüzit/nazal polipozis patofizyolojisine etkisi tam olarak anlaşılmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda kronik rinosinüzit/nazal polipozisli hastalarda tek KFTR mutasyon taşıyıcılığının genel popülasyona göre daha sık olduğu gösterilmiştir (28). Tek bir KFTR mutasyonu saptanan hastalara KF ya da KFİB ayrımı açısından genişletilmiş gen analizi veya MLPA gibi ileri genetik incelemeler yapılmalıdır. KFTR disfonksiyonu saptanan kronik rinosinüzitli olgular KF tanı kriterlerini karşılamadığı zaman KFİB olarak değerlendirilirler.

Akuajenik palmoplantar keratoderma

Akuajenik palmoplantar keratoderma (APK) avuç içi ve ayak tabanları suya daldırıldıktan sonra ortaya çıkan ödem, beyazımsı papüller, aşırı kırışıklık, bazen kaşıntı, ağrı ve kabuklanma ile karakterize nadir görülen bir dermatozdur. APK kadınlarda daha sık görülür ve elin üç dakika ılık suda bekletilmesinin ardından klinik muayene ile kolaylıkla tanı koyulabilir (2). Sıklıkla göz ardı edilmesine rağmen, çoğu KF hastasında mevcuttur. KFTR proteini ve elektrolit taşıma mekanizmalarının patofizyolojide rol aldığı düşünülmektedir (29).

İzole APK ile başvuran hastalarda KFTR mutasyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2,30). Bu nedenle APK'nin yeni bir KFİB olarak kabul edilebileceği belirtilmekte ve bu hastalarda KFTR gen analizinin hem tanı hem de genetik danışmanlık için önemli olduğu düşünülmektedir (2).

Pratik noktalar

- KFTR ilişkili bozukluk/hastalık (KFİB), KFTR disfonksiyonuna bağlı, genellikle tek organ tutulumu ile giden ve KF tanı kriterlerini karşılamayan hastaları tanımlamada kullanılır.
- KFİB tanısında ter testi, KFTR gen analizi ve KFTR disfonksiyonunu gösteren nazal potansiyel fark, intestinal akım ölçümü gibi yöntemler kullanılır.
- İzole konjenital bilateral taraflı vas deferens yokluğu, izole pankreatit, izole bronşektazi, izole kronik sinüzit ve izole akuajenik palmoplantar kerotoderma tanısı olan hastalarda KFİB tanısı araştırılmalıdır.
- KFİB'li hastalar KF merkezinde izlenmelidir.
- Bu hastalar KF'nin diğer bulguları açısından da takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. J Cyst Fibros 2011; 10: S86-102.
2. Pagin A, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR. Genetic diagnosis in practice: From cystic fibrosis to CFTR -related disorders. Arch Pediatr 2020; 27: eS25-eS29.
3. Dayasiri K, Hull J, Rao S. NICE guidance on diagnosis and management of cystic fibrosis. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2021; 106: 31-4.
4. Bombieri C, Seia M, Castellani C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator-related disorders. Semin Respir Crit Care Med 2015; 36: 180-93.
5. Mak V, Jarvi KA. The genetics of male infertility. J Urol 1996; 156: 125).-56.
6. Cuppens H, Cassiman J-J. CFTR mutations and polymorphisms in male infertility. Int J Androl 2004; 27: 251-6
7. Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. Reprod Biomed Online 2005; 10: 14-41.
8. Holsclaw DS, Perlmutter AD, Jockin H, Shwachman H. Genital abnormalities in male patients with cystic fibrosis. J Urol 1971; 106: 568-74.
9. Casals T, Bassas L, Ruiz-Romero J, et al. Extensive analysis of 40 infertile patients with congenital absence of the vas deferens: in 50% of cases only one CFTR allele could be detected. Hum Genet 1995; 95: 205-11.
10. McCallum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL, et al. Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes. Chest 2000; 118: 1059-62.
11. Stuhrmann M, Dörk T. CFTR gene mutations and male infertility. Andrologia 2000; 32: 71-83.
12. Groman JD, Hefferon TW, Casals T, et al.Variation in a repeat sequence determines whether a common variant of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene is pathogenic or benign. Am J Hum Genet 2004; 74: 176-179.

13. Anguiano A, Oates RD, Amos JA, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. JAMA 1992; 267: 1794-7.
14. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. Lancet 2011; 377: 1184-97.
15. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, et al. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. Gastroenterology 2001; 121: 1310-9.
16. Weiss FU, Simon P, Bogdanova N, et al. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. Gut 2005; 54: 15).6-60.
17. Keiles S, Kammesheidt A. Identification of CFTR, PRSS1, and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis. Pancreas 2006; 33: 221-7.
18. Tzetis M, Kaliakatsos M, Fotoulaki M, et al. Contribution of the CFTR gene, the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cationic trypsinogen gene (PRSS1) to the etiology of recurrent pancreatitis. Clin Genet 2007; 71: 5).1-7.
19. de Cid R, Ramos MD, Aparisi L, et al. Independent contribution of common CFTR variants to chronic pancreatitis. Pancreas 2010; 39: 209-15.
20. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1277-84.
21. Casals T, De-Gracia J, Gallego M, et al. Bronchiectasis in adult patients: an expression of heterozygosity for CFTR gene mutations?. Clin Genet 2004; 65: 490-5.
22. Pignatti PF, Bombieri C, Benetazzo M, et al. CFTR gene variant IVS8-5T in disseminated bronchiectasis. Am J Hum Genet 1996; 58: 889-92.
23. Girodon E, Cazeneuve C, Lebargy F, et al. CFTR gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. Eur J Hum Genet 1997; 5: 149-55.
24. Tzetis M, Efthymiadou A, Strofalis S, et al. CFTR gene mutations-including three novel nucleotide substitutions-and haplotype background in patients with asthma, disseminated bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. Hum Genet 2001; 108: 216-21.
25. King PT, Freezer NJ, Holmes PW, et al. Role of CFTR mutations in adult bronchiectasis. Thorax 2004; 59: 357-8.
26. Ziedalski TM, Kao PN, Henig NR, et al. Prospective analysis of cystic fibrosis transmembrane regulator mutations in adults with bronchiectasis or pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. Chest 2006; 130: 995-1002.
27. Milosevic K, Nikolic A, Divac Rankov A, et al. Analysis of CFTR gene variants in idiopathic bronchiectasis in Serbian children. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2013; 26: 93-8.
28. Hsu J, Avila PC, Kern RC, et al. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 977-93.
29. Weil B, Chaillou E, Troussier F, et al. Aquagenic palmoplantar keratoderma in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr 2013; 20: 1306-9.
30. Raynal C, Girodon E, Audrezet MP, et al. CFTR gene variants: a predisposition factor to aquagenic palmoplantar keratoderma. Br J Dermatol 2019; 181: 1097-9.

4. SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİSİ

4.1. Akut Pulmoner Alevlenme

Akut Pulmoner Alevlenme Tanımı

KF akciğer hastalığı, yaşamın erken dönemlerinde inflamasyon, bozulmuş mukosiliyer klirens ve buna bağlı olarak hava yollarının kronik enfeksiyonu ile başlar (1,2). Sıklıkla "pulmoner alevlenme" olarak adlandırılan solunum semptomlarında akut kötüleşme atakları ile birlikte akciğer fonksiyonunda ilerleyici bir düşüş gözlenir. KF'te pulmoner alevlenmeler yaşam kalitesinde azalma ve artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (3-6). Genellikle sistemik ve/veya inhalasyon yolu ile çeşitli kombinasyonlarda verilen antibiyotik kullanımı ile tedavi edilirler (7).

Pulmoner alevlenmeler çok yaygındır ve klinik olarak öksürük, balgam üretimi, nefes darlığı, azalmış enerji seviyesi ve iştah, kilo kaybı ve spirometride düşme ile kendini gösterir. Çalışmalarda kullanılan pulmoner alevlenme tanımları genellikle hasta tarafından bildirilen semptomatoloji, laboratuvar verileri (özellikle spirometri) ve hastanın klinisyen tarafından değerlendirilmesiyle verilen tedavinin birleştirilmesiyle yapılmıştır. Bu bileşenler, hangi klinik özelliklerin bir pulmoner alevlenmeyi en iyi öngördüğünü tespit etmek için incelendiğinde pulmoner alevlenme için fizik muayene ve laboratuvar değerlerinden ziyade semptomların daha belirleyici olduğu bulunmuştur (8-10). Ancak net bir konsensüs tanımı yoktur ve buna bağlı olarak birçok farklı pulmoner alevlenme tedavi modeli vardır (11). Pulmoner alevlenmeleri tanımlamak için önceden belirlenmiş objektif kriterlere dayalı yöntemlere yönelmek en doğrusudur.

Alevlenme tanımı, Tablo 1'de verildiği üzere 12 spesifik belirti ve semptom kriterinden en az 4'ünün mevcut olduğu ve antibiyotik tedavisi gerektiren solunumsal olay olarak tanımlanır (12,13). Bu tanım "Expanded Fuchs Kriterleri" olarak bilinir (Tablo 1).

Pulmoner alevlenmeler, KF'li çocukların ve yetişkinlerin yaşamları üzerinde önemli bir etkiye sahip olmaya devam etmektedir. KF'deki pulmoner alevlenmelerle ilgili araştırmalar, KF'nin patofizyolojisini ve hastalığın doğal seyrine ilişkin anlayışımızı geliştirerek ilerlemekle birlikte pulmoner alevlenme tanımı için net tanı kriterlerine ihtiyaç vardır.

Alevlenme Tedavisi

Alevlenme kriterleri varlığında, klinik ve solunum fonksiyon testi değerlerine göre hastanın alevlenmesinin hafif veya ağır olduğuna karar verilir.

Viral Enfeksiyonların Tedavisi

Alevlenme semptomlarının hafif olduğu viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında en az 2 hafta boyunca *Haemophilus influenza* (*H.influenza)* ve *Staphylococcus aureus (SA)'u* kapsayacak ko-amoksiklav tedavisi uygulanır. Kabul edilebilir alternatifler arasında makrolid grubu bir antibiyotik (klaritromisin veya azitromisin) olabilir, ancak mikrobiyal direnç (özellikle *SA* için) olabileceği akılda tutulmalıdır. Yakın zamanda bir tedavi uygulanmamışsa ve daha önce *Pseudomonas aeruginosa (PA)* saptanmışsa kullanmakta olduğu inhale antibiyotik tedavisine ek olarak 2-3 hafta süreyle oral siprofloksasin kullanılabilir. Ancak genel olarak siprofloksasin hafif bir soğuk algınlığını tedavi etmek yerine alevlenmeler için kullanılmalıdır. Tedavi en az 2 hafta süreyle verilmeli, ancak çocuk semptomsuz hâle geldikten sonra en az 1 hafta daha sürdürülmelidir. Yani örneğin çocuk birinci haftadan sonra tamamen iyiyse ikinci haftada antibiyotiği kesebilir. Semptom-

Tablo 1: Fuchs kriterleri

1. Öksürükte artış
2. Balgamda değişiklik
3. Hemoptizi (yeni gelişmiş veya artış)
4. Dispnede artış
5. Halsizlik, yorgunluk veya letarji
6. 38 °C üzerinde ateş
7. Anoreksiya veya kilo kaybı
8. Sinüs ağrısı veya hassasiyeti
9. Sinüs drenajında değişiklik
10. Solunum sistemi muayenesinde değişiklik
11. Solunum fonksiyon testinde %10 veya daha fazla azalma
12. Akciğer enfeksiyonuna işaret eden radyografik değişiklikler

ların ortadan kalkması 2 haftayı buluyorsa antibiyotikler 3 haftada kesilebilir.

Soğuk algınlığı geçirip iyileşen ve hemen ardından başka bir soğuk algınlığı geçiren çocuk (Özellikle kış mevsiminde küçük çocuklarda tekrarlanan oral antibiyotik kürleri kullanmak gerekebilir) ile tekrarlanan antibiyotik kürlerine rağmen iyileşmeyen ve bunun yerine damardan antibiyotiğe ihtiyaç duyan çocuğu ayırt etmek çok önemlidir. Normal bir soğuk algınlığı olan sağlıklı bir çocuğun 3 hafta boyunca semptomları olabileceği ve okul öncesi bir çocukta yılda 10 kez soğuk algınlığının normal olduğu akılda tutulmalıdır (14).

Mikroorganizma bilinmediğinde alevlenmenin tedavisi

Hastanın önceki kültürleri kontrol edilerek, bir mikroorganizma ile kronik enfekte olup olmadığı tespit edilir. Kültür için balgam örneği alınır. Bunun bir viral enfeksiyon olup olmadığına karar verilir. Balgam çıkaramayan çocuklarda hipertonik salin ile indüklenmiş balgam denenmelidir.

Hafif alevlenmede en az 2 hafta süreyle oral ko-amoksiklav tedavisi verilir. 10 gün boyunca oral azitromisin de bir seçenek olabilir. Ancak geçmişte *PA* enfeksiyonu mevcut ise 14 gün boyunca oral siprofloksasin tercih edilir. Şiddetli bir alevlenme söz konusu ise damardan 2 hafta antibiyotik tedavisi kullanılır. Bu tedavi daha önceki balgam sonuçlarına göre düzenlenmelidir. *PA* ile kronik enfekte hastalarda önceki duyarlılık veya başka bir kombinasyonun daha iyi sonuç verdiğine dair deneyim olmadığı sürece seftazidim ve tobramisin birinci basamak tedavi seçeneği olmalıdır. Ülkemizde tobramisin damardan formu olmadığı için seftazidim ve amikasin ilk tercih olarak kullanılmalıdır. Hasta metisilin dirençli *S. aureus* (*MRSA*) ile kronik kolonize ise tedaviye teikoplanin eklenmelidir. Tedaviye ve süresine ilişkin kararlara rehberlik etmek için alevlenme tedavisinin başlangıcında ve sonunda akciğer fonksiyonunun izlenmesi önemlidir. Yoğun tedaviye rağmen damardan antibiyotik tedavisi gerektiren alevlenme yaşayan hastaların yaklaşık %25'inde akciğer fonksiyonunda kalıcı bir düşüş olacaktır, bu da alevlenmeleri önlemek için idame tedavilerinin gerekliliğini vurgulamaktadır (15).

İn vitro duyarlılıkların in vivo sonuçlarla ilişkili olduğuna dair kanıt mevcut değildir. Bu nedenle, eğer çocuk ampirik antibiyotiklerle iyileşme gösteriyor ancak balgam kültüründe *Pseudomonas* dirençli olarak sonuçlanmış olsa bile tedavi değiştirilmez. Hasta tedaviye yanıt vermiyorsa duyarlılık ne olursa olsun antibiyotik değişikliği düşünülmelidir (14).

Spesifik mikroorganizmaların tedavisi

Kültür sonuçlarının tedaviyi öngördüğüne dair kanıtlar zayıf olmasına rağmen, pozitif bir kültür sonucu antibiyotik tedavisi seçimine rehberlik edecektir. Tedavi süreci başlangıçta 2 hafta olarak planlanmalı, gerekli durumlarda uzatılmalıdır.

Patojenik bir mikroorganizmanın ilk izolasyonu her zaman tedavi edilmelidir. Patojenitesi belirsiz bir mikroorganizma ile enfeksiyon söz konusu olduğunda tedavi edilip edilmeyeceğine karar vermek için kültürler tekrarlanmalıdır.

Haemophilus influenzae

Hafif alevlenme durumunda 2 hafta oral ko-amoksilav tedavisi verilebilir. Ağır alevlenme durumunda damardan antibiyotik tedavisine başvurulur. Bu durumda hastanın klinik durumuna göre süre belirlenmek üzere (10-14 gün) damardan ampisilin-sulbaktam tedavisi verilir.

Metisilin Duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Hafif enfeksiyonlar 2 hafta oral ko-amoksilav ile tedavi edilebilirken, ağır enfeksiyonlarda damardan 10-14 gün ampisilin-sulbaktam tedavisi uygulanmalıdır (14).

Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

MRSA ile kronik kolonize olan hastada hafif alevlenmede 2 hafta oral ko-trimoksazol verilir. Ağır alevlenmede 2 hafta damardan vankomisin veya teikoplanin verilmelidir. Teikoplanin kan düzeyi ölçümü gerektirmediğinden tercih edilebilmektedir. Bu ajanlar başarısız olduğunda damardan linezolid de kullanılabilir.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa için iki veya daha fazla antipseudomonal antibiyotiğin kombinasyonu kullanılmalıdır ve antibiyotik seçimi ve optimal tedavi süresine

ilişkin kanıtlar bulunmamasına rağmen 14 günlük tedavi rutindir. Seftazidim+amikasin veya meropenem+amikasin kombinasyonları tercih edilebilir. Kolistin tedavisinin eklenmesi de bir seçenektir. Çapraz reaksiyonlar da dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar nedeniyle piperasilin-tazobaktam kullanımından kaçınılmalıdır. Dirençli *PA* enfeksiyonlarında damardan fosfomisin tedavisi bir seçenek olabilir. Alevlenmelerin semptomlar düzelene ve akciğer fonksiyonu düzelene kadar tedavi edilmesi önerilir, ancak çok özel durumlar dışında tedavi 3 haftadan fazla uzatılmamalıdır. Çoklu ilaca dirençli *PA* enfeksiyonu olan hastalar daha uzun tedavi gerektirebilir. Tedavi süresince hastaların klinik durumunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Royal Brompton rehberi, tüm damardan aminoglikozid tedavileri süresince N-asetilsistein kullanımını önermektedir (14-16).

***Burkholderia cepacia* kompleksi**

Burkholderia cepacia (B. cepacia) kompleksi, genomovar adı verilen birçok köklü genomik türden oluşur: bazı örnekler*: B. cepacia, B. multivorans, B. cenocepacia, B. vietnamiensis, B. stabilis, B. ambifaria*, *B. dolosa, B. anthina, B. pyrrocinia* ve *B. pseudomultivorans*'tır. Bu organizmalar hem kolistine hem de aminoglikozidlere karşı dirençlidir. *Burkholderia*'nın etken olduğu alevlenmelerde enfeksiyon hastalıkları konsultasyonu ile birlikte seftazidim, TM-SMX, meropenem tedavileri arasından seçim yapılabilir (17).

Stenotrophomonas maltophilia

Genellikle tedavi verilmeden iyileşir ve sıklıkla patojenik değildir; ancak bazı hastalarda yeni semptomlar ve akciğer fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkilidir. Hafif alevlenmede 2 hafta oral ko-trimoksazol kullanılabilir. Ağır alevlenmede ise izole edilen tek organizma *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia)* ise, yüksek doz damardan ko-trimoksazol (*Pneumocystis jiroveci* tedavi dozu) düşünülebilir. Daha düşük bir dozla başlayıp artırmak gerekebilir.

Pratik Noktalar

- 12 Fuchs kriterinden en az 4'ünün mevcut olduğu ve antibiyotik tedavisinin gerekli olduğu durumda akut pulmoner alevlenme düşünülmelidir.
- Viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında hastanın daha önce kolonize olduğu bir organizma yoksa 2 hafta ko-amoksilav tedavisi verilmelidir.
- Viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında tedavisinde sadece hasta *PA* ile kronik kolonize ise hastanın kullanmakta olduğu inhale antibiyotik tedavisine ek olarak siprofloksasin seçilmelidir.
- Ağır pulmoner alevlenmelerde hastalar hastaneye yatırılarak, en az 10-14 gün damardan antibiyotik ile tedavi edilmelidir.
- Öncesinde *PA* veya *MRSA* ile kronik kolonize olduğu bilinen hastalarda akut ağır alevlenme durumunda daha önceki kültür duyarlılıklarına göre antibiyotik seçilmelidir.
- Hasta başlanılan ampirik antibiyotiklerle iyileşme gösteriyorsa, kültür sonucunda kullanılan antibiyotiklere dirençli olarak sonuçlanmış olsa bile, tedavinin değiştirilmesi önerilmez.

Kaynaklar

1. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic fibrosis foundation patient registry, 2020 Annual data report https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf
2. Robinson M, Bye PT. Mucociliary clearance in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002; 33: 293-306.
3. Orenstein DM, Pattishall EN, Nixon PA, et al. Quality of well-being before and after antibiotic treatment of pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis. Chest 1990; 98: 1081-4.
4. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, et al. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. Chest 2002; 121: 64-72.
5. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol 2001; 153: 35).-52.
6. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, et al. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166 : 1550-5.
7. Wagener JS, Rasouliyan L, VanDevanter DR, et al. Oral, inhaled, and intravenous antibiotic choice for treating pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2013; 48 :666-73.

8. Dakin C, Henry RL, Field P, et al. Defining an exacerbation of pulmonary disease in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 436-42
9. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. J Pediatr 2001;139: 359-65.
10. Rabin HR, Butler SM, Wohl ME, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004; 37: 400-6.
11. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. Chest 2003; 123: 20-7.
12. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 637-42.
13. VanDevanter DR, Hamblett NM, Simon N, McIntosh J, Konstan MW. Evaluating assumptions of definition-based pulmonary exacerbation endpoints in cystic fibrosis clinical trials. J Cyst Fibros. 2021;20(1):39-5).
14. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis, Royal Brompton Hospital, 2023
15. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 2010;182: 627–32.
16. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:802-8.
17. Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. Clin Lab Med. 2014;34(2):197-217.

4.2. Antibiyotikler

4.2.a. İntravenöz Antibiyotik Uygulama Prensipleri

Kistik fibrozis (KF) hastalarının pulmoner alevlenme tedavileri oral, inhaler ve intravenöz yolla uygulanan antibiyotik rejimlerini içermektedir. Pulmoner alevlenme sırasında başlanacak intravenöz antibiyotik tedavisi uzman hekimler kontrolünde seçilmelidir (1).

Antibiyotik farmakokinetikleri KF ve KF olmayan hastalar arasında farklılık gösterdiğinden ilaç dozları KF hastaları için revize edilmelidir. KF rehberlerinde bazı antibiyotiklerin daha yüksek doz kullanılması önerilmektedir (2).

KF hastalarında alt solunum yolu enfeksiyonları hayatın ilk haftasında başlar (3). Ortalama üçüncü ayda KF'li bebeklerin üçte birinde bronkoalveolar lavajda *SA* saptanmaktadır (4). KF'li çocuklarda alt solunum yolunda enfeksiyon varlığı; hastalarda daha sık vizing saptanmasına, inflamatuvar mediatörlerin artışına ve hava hapsine neden olmaktadır (3). Enfeksiyonların başarılı tedavisi ile inflamatuvar mediyatörlerin enfeksiyon öncesi döneme döndüğü bilinmektedir (5). Alt solunum yolunda bulunan patojen mikroorganizmalar akciğerde enfeksiyon, inflamasyon döngüsünün tetiklenmesine ve bunların sonucunda kalıcı akciğer hasarı, bronşektazi, solunum yetmezliği ve ölüme neden olabilmektedir (3).

Pulmoner alevlenmeler sonrasında KF'li hastaların %25'i bazal akciğer kapasitelerine geri dönememektedir. Ortalama yıllık pulmoner alevlenme sayısı 2,9 ve yanıt alınamayan hastalardaki akciğer kapasitesi düşüş oranı yaklaşık %24 olduğu düşünüldüğünde uygun antibiyotiklerin uygun doz ve sürede kullanılmasının önemi daha net anlaşılmaktadır (6-8).

Geleneksel olarak intravenöz antibiyotikler en etkili tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir (6). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar uygulanan tedavi yollarının birbirine üstünlükleri açısında belirgin fark olmadığını göstermektedir (9). Özellikle *PA* tedavisinde aynı anda uygulanan farklı sınıflardan kombinasyon tedavileri direnç gelişiminin önlenmesinde ve sinejistik etki sağlanmasında etkili bulunmuştur (10).

Kistik fibrozis hastalarında intravenöz ilaçların farmakokinetiği

Klinik etkinin maksimumda ve yan etkilerin minimumda tutulabilmesi için KF'li hastalarda antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik etkinlikleri önemli rol oynamaktadır. Tedavi edici dozun altında verilen dozlarda tedavi başarısızlığı ile birlikte bakteriyel direnç gelişimi görülebilir (6).

Farmakokinetik; ilaçların emilim, dağılım, metabolize olma ve eliminasyon döngüsünü ifade etmektedir (6). KF'te kalın ve yoğun mukus, kronik inflamasyon, yağ

malabsorbsiyonu, bozulmuş intestinal bikarbonat salınımı, dismotilite, gecikmiş mide boşalması, polifarmasi gibi durumlar nedeni ile ilaç emilimleri etkilenmektedir (sıklıkla azalmaktadır). Bu nedenle oral yolla uygulanan antibiyotiklerin doz artımı gerektiği düşünülse de oral ilaç dozlarının artırılmasını öneren kesin bir literatür verisi bulunmamaktadır (6).

Malnutrisyon ve vücut yağ oranının düşük olması, özellikle pulmoner alevlenme dönemlerinde inflamatuvar aktiviteye bağlı olarak albümin ve prealbümin üretiminin azalması, antibiyotiklerin plazma proteinlerine bağlanmasını ve dağılımını etkilemektedir (6). Gentamisin ve tobramisin gibi aminoglikozidlerin dağılım hacmi, yapılan çalışmalarda KF'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (11, 12). Siprofloksasin, levofloksasin, vankomisin antibiyotiklerinin dağılım hacminde KF'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında fark bulunmamıştır (13-15). Dağılım hacmi arttığında yükleme dozlarının artırılması önerilmektedir (6).

Kistik fibrozis hastalığında ilaçları metabolize eden enzimlerin de azaldığı düşünülmektedir (16). Plazma proteinlerine bağlanmanın azalması ve artmış metabolizma nedeni ile bazı penisilinler, florokinolonlar, trimetoprim ve sülfametaksazol başta olmak üzere antibiyotiklerin metabolizasyonu etkilenmektedir ve daha yüksek idame dozları gerekebilir (6).

Artmış renal klirens, artmış glomeruler filtrasyon hızı, azalmış protein bağlanması, artmış tübüler sekresyon, azalmış tübüler geri emilim, ekstrarenal eliminasyon ve artmış metabolizma antibiyotiklerin atılımlarının hızlanmasına ve etkinliklerinin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle bazı antibiyotiklerin daha yüksek idame dozları önerilmektedir. Renal kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) geni ekspresyonunun artmış klirensteki etkisi ise belirsizdir (6). Beta-laktam antibiyotiklerde ortalama %13 artmış klirens saptanması nedeni ile yaklaşık %13 doz arttırılması önerilmektedir. Dozlar arası intervallerin kısaltılması veya daha uzun süreli infüzyon ile antibiyotik uygulanması beta-laktam antibiyotiklerin konsantrasyonlarını minimum inhibitör konsantrasyon düzeyinin üzerinde tutmaya yardımcı olabilir (17). Özellikle aminoglikozid antibiyotiklerin KF'li hastalarda eliminasyonları hızlıdır ve bu grup antibiyotiklerde de terapötik serum dozlarına ulaşabilmek için doz artımı gerekebilmektedir (3). KF'li çocuklarda meropenem eliminasyonunun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (18). Yine KF'li çocuk hastalarda siprofloksasin eliminasyonunun erişkinlere göre daha hızlı olduğu, vankomisin eliminasyonunun çocuk yaş grubunda vücut ağırlığı arttıkça arttığı, trimetoprim ve sülfametaksazol eliminasyonunun ise yine çocuklarda daha hızlı olduğu bilinmektedir (19-21).

Kimlerde intravenöz antibiyotik kullanılmalıdır?

KF'li hasta profilaktik antibiyotik kullanıyor olsa bile akut pulmoner alevlenme döneminde ekstra antibiyotik tedavisi verilmelidir (3). Klinik uygulamada, balgamlı öksürük ve nefes darlığında artış, egzersiz intoleransı, iştah kaybı, okul veya işe gidememe, balgamın miktarı veya renginde değişiklik, dinleme bulgularında değişiklik, akciğer görüntülemesinde değişiklik, ateş ve/ veya solunum fonksiyon testlerinde düşüş olması hastanın alevlenme döneminde olduğunun ve vakit kaybetmeden antibiyotik başlanması gerektiğinin göstergesidir. İntravenöz antibiyotik başlama kararı klinisyen, hasta ve hasta yakınının ortak kararı ile verilmektedir (3). Antibiyotik seçiminde alevlenmenin ağırlığı, daha önceki pulmoner alevlenmelerinin özellikleri dikkate alınmalıdır. Ayrıca hastaların okul veya işe gitme zorunlulukları, sınav ve tatil dönemleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Uzamış öksürük gibi daha hafif semptomu olan hastalarda ise, diğer tedavi seçeneklerinin (oral antibiyotik gibi) başarısız olması durumunda intravenöz antibiyotik başlanması düşünülebilir (3).

İntravenöz antibiyotik tedavi süresi

Kistik fibrozis hastalarında, KF dışı kişilerde sık görülen daha basit enfeksiyonların aksine sıklıkla patojen organizmaların neden olduğu kronik enfeksiyonlar görülmektedir. Bu nedenle daha yüksek doz antibiyotiklerin daha uzun süreli kullanımları uygun olmaktadır (3). KF'li hastalarda intravenöz antibiyotikler sıklıkla 10-14 gün süre ile uygulanmaktadır. Akciğer fonksiyonlarındaki iyileşme sıklıkla ilk 7 günde görülür (22). Daha kısa süreli intravenöz antibiyotik uygulamaları, yeniden intravenöz

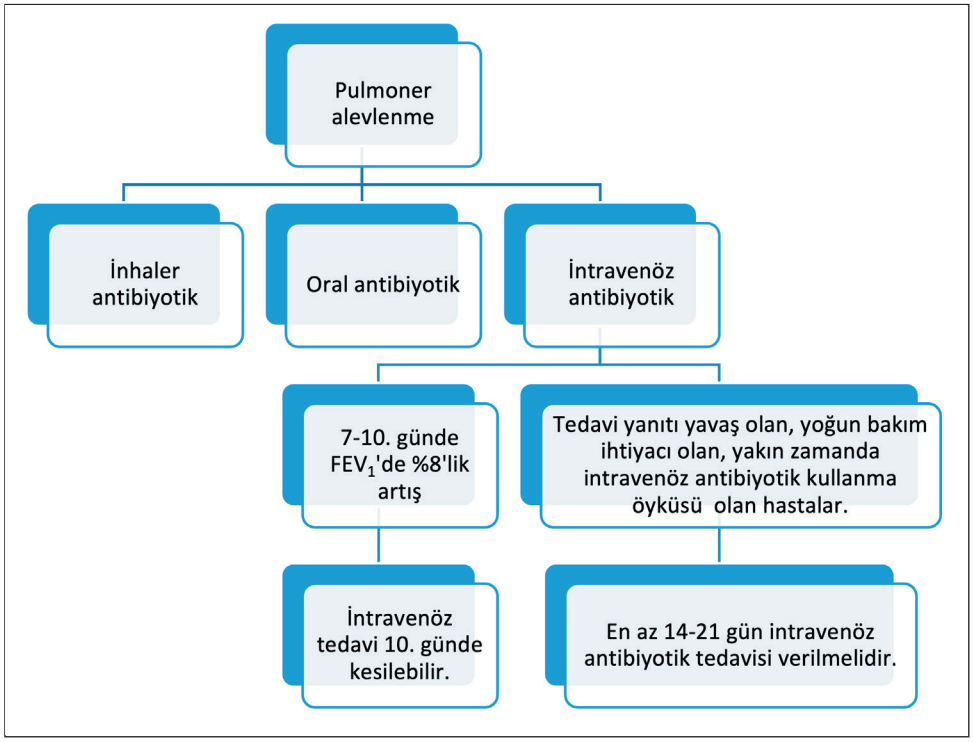
antibiyotik uygulaması gerektiren pulmoner alevlenmenin daha erken görülmesine neden olabilir. Bu nedenle daha ağır kliniği olan hastalarda 3 hafta veya daha uzun süren antibiyotik uygulamaları gerekebileceği gibi en az 10-14 günlük intravenöz antibiyotik tedavisi önerilmektedir (3).

Güncel yaklaşım olarak KF'li hastalarda pulmoner alevlenme döneminde başlanan intravenöz antibiyotik tedavi süresi hastanın tedavi yanıtı baz alınarak sürdürülmektedir. Hızlı tedavi yanıtı alınan hastalarda (antibiyotik başlandıktan sonraki 7-10. günde FEV1'de %8 artış) 10. günde tedavi kesilebilir. Tedavi yanıtının daha yavaş olduğu hastalarda ise intravenöz antibiyotik tedavisinin en az 14 güne tamamlanması önerilmektedir (23). Yoğun bakım ihtiyacı olan veya yakın bir zaman önce intravenöz antibiyotik tedavisi almış olan KF hastalarında ise tedavi süresi uzatılır (Şekil 1). Genel olarak izlemde FEV1'deki iyileşmenin görüldüğü döneme kadar, en az 14-21 gün olmak üzere intravenöz antibiyotik tedavisi sürdürülür (23).

Evde intravenöz tedavi uygulamaları

Evde intravenöz antibiyotik uygulamaları KF'li hastalar için bir tedavi seçeneğidir. Bu durum hem hasta ve hasta yakınlarının konforunu, yaşam ve uyku kalitelerini artırmakta hem de daha az maliyetli olmaktadır (24, 25). Yapılan Cochrane analizlerinde evde ve hastanede uygulanan intravenöz antibiyotik tedavilerinin etkinlikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (26). Bazı hastaların ise hastalık ağırlığı nedeni ile hastanede tedavi edilmesi gerekebilir. Evde intravenöz tedavi başlanmadan önce hasta veya hasta yakını tedavi uygulaması hakkında mutlaka eğitilmeli, gerektiğinde ulaşabileceği hemşirelik hizmeti hazır olmalı ve mümkünse infüzyona hazır antibiyotikler tercih edilmelidir (3).

İntravenöz antibiyotiklerin neden olduğu akut anafilaktik reaksiyonlar KF'li hastalarda sık değildir ve genellikle antibiyotiklerin ilk doz uygulamalarında görülmez. En sık görülen alerjik reaksiyon ürtikeryal deri döküntüsü iken anafilaksi gibi ciddi reaksiyonlar görülebilir (27). En sık alerjik reaksiyonlar piperasilin gibi penisilin grubu an-



Şekil 1: Kistik fibrozisli hastalarda intravenöz antibiyotik kullanım süresi için genel öneriler (23).

tibiyotiklerin kullanımı sırasında rapor edilmiştir. Aminoglikozid, makrolid ve kolimisin antibiyotiklerine bağlı alerjik reaksiyonlar sık değildir. KF hastalarında yaşam süresinin artması ve sık antibiyotik kullanımı nedeni ile antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılık gelişebilir ve bu durumda desensitizasyon uygulanmalıdır. Düşük dozlarla başlanıp artan dozlar ile tedaviye devam edilmesi, sistemik kortikosteroid ve antihistaminikler ile pre-medikasyon uygulamaları aşırı duyarlılık reaksiyonlarının önlenmesinde uygulanabilir (28). Bazı merkezlerde intravenöz antibiyotik tedavisinin tüm dozları evde uygulanırken, evde intravenöz antibiyotik tedavisi her hasta ve her merkez özelinde değerlendirilmelidir (3). Gelişebilecek olası anafilaktik reaksiyonlar için hasta ve hasta yakınları tedavi veren hekim tarafından bilgilendirilmeli, adrenalin otoenjektör kullanım eğitimi verilmeli ve düzenli aralıklarla adrenalin otoenjektörü kontrol edilmelidir (28, 29).

İntravenöz antibiyotik tedavisi uygulama yolları

İntravenöz antibiyotiklerin uygulanmasında sıklıkla kısa periferik kateterler kullanılır. Pulmoner alevlenmeler sırasında kullanılan yüksek dozda çeşitli intravenöz antibiyotik uygulamaları, tekrarlayan girişimlere neden olabilir ve bu durum özellikle küçük yaştaki hastalarda ağrılı ve zor olabilmektedir (30). Damarda kalma süresi birkaç gün olan ve flebit riski sık olan kısa periferik kateterlere alternatif olarak sık intravenöz antibiyotik tedavisi gerekebilen KF hastalarında implante edilen aparatlar da kullanılabilmektedir. Ancak bu cihazların da kozmetik problemler, yerleştirme, koruma ve komplikasyon (derin ven trombozu, tıkanıklık) gibi bazı olumsuz yönleri de bulunmaktadır (30). Yenidoğanlarda ve kemoterapi alan hastalarda uzun yıllardır kullanılmakta olan periferik yerleşimli santral kateterler (PICC- "peripherally inserted central catheter") kısa periferik kateterlerden daha uzun süre stabil kalması ve daha az yenileyen girişim gerektirmesi nedeni ile ev ve hastane ortamında intravenöz antibiyotik tedavisi uygulanacak KF hastalarında da kullanılabilir (30, 31).

Özellikle *PA* kolonizasyonundan sonra sık intravenöz antibiyotik kullanılması gereken hastalarda periferik venöz yolların kullanımı ile ilgili sorunlar yaşanabilmektedir. Bu durumda santral venöz kateterler düşünülmelidir. Total olarak yerleştirilebilien vasküler ulaşım cihazları (TIVAD- "totally implantable vascular access devices") kullanılabilir (31, 32). Bu cihazların uzun süreli kullanılabilmeleri, fiziksel aktiviteleri engellememeleri, kan örneği alınması ve antibiyotik dışında da total parenteral nütrisyon, lipid infüzyonu için de kullanılabilmesi gibi avantajları olsa da tıkanma, enfeksiyon, tromboz gibi komplikasyonları da gelişebilmektedir. Bu nedenle hasta bazında kâr-zarar dengesi yapılarak uygulanmasına karar verilmesi önerilir (31, 32).

İntravenöz antibiyotik tedavisi verilen KF hastalarının izleminde dikkat edilmesi gerekenler

KF'li hastaların yaşam süresinin artması ile uygulanan tekrarlayıcı tedavilere bağlı komplikasyonların da sıklığında artış olduğu görülmektedir (3). Özellikle tekrarlayan seferlerde verilen aminoglikozid grubu antibiyotiklerin nefrotoksik ve ototoksik etkileri önem kazanmaktadır (3). Yapılan çalışmalarda KF'li hastalarda böbrek yetmezliği sıklığının 10,000 de 4,6- 10,5 oranında olduğu gösterilmiştir ve bu oran sağlıklı çocuklardan 100 kat fazladır (33). Böbrek yetmezliği gelişme riski özellikle gentamisin kullanımı (tobramisin kullanımında beklenmez) ve sıklıkla intravenöz kolistin birlikteliği sonrasında ortaya çıkmaktadır (34). Aminoglikozid kullanımına bağlı ortaya çıkabilen tübüler hasar KF'li hastalarda semptomatik hipomagnezemiye neden olabilir (35). Ayrıca KF ilişkili diyabeti olan hastalarda tekrarlayan intravenöz kolistin kullanımı persistan renal tübüler hasara neden olabilir (36).

İntravenöz aminoglikozid kullanımı vestibüler hasar sonucu duyma problemlerine de neden olabilir (37). Tekrarlayan intravenöz aminglikozid kullanan KF'li çocuk ve erişkinlerin %17'sinde işitme problemleri olduğu görülmüştür (38). Aminoglikozid tedavisi verilen kistik fibrozis hastaların takibinde dikkat edilmesi gerekenler Tablo 1'de sunulmuştur (3).

İntravenöz antibiyotik uygulamalarında dikkat edilmesi gereken diğer bir konu ilaç reaksiyonlarıdır (3). Sıklıkla beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı gelişmektedir (özellikle piperasilin ve piperasilin – tazobaktam kombinasyonları) (39). İlaç alerjisi gelişmesi durumunda antibiyotik desensitizasyon protokollerinin uygulanması önerilmektedir (3).

Tablo 1: Aminoglikozid tedavisi verilen kistik fibrozis hastaların takibinde dikkat edilmesi gerekenler (3).

Öneriler
Daha az nefrotoksisite riskine sahip olması nedeniyle günde tek doz tobramisinin tercih edilmesi
Nefrotoksik antibiyotik kombinasyonlarından kaçınılması
Birinci tobramisin dozundan önce ve sekizinci dozdan önce plazma kreatinin düzeyinin kontrol edilmesi
Tekrarlayan kereler nefrotoksik antibiyotik alması gereken hastaların en az yıllık glomerüler filtrasyon hızı ve renal tübüler fonksiyon açısından magnezyum düzeyinin ölçülmesi
Tekrarlayan aminoglikozid uygulanan hastaların yıllık odyometrik incelemelerinin yapılması
Kohlear ve vestibüler toksisiteyi azaltmak için aminoglikozid kullanımının sınırlandırılması (farklı antibiyotik kürleri denenmesi)

Pratik noktalar

- KF'li hastalarda pulmoner alevlenme dönemlerinde, hafif semptomların sebat ettiği durumlarda ve kullanılmakta olan oral antibiyotik tedavilerine yanıt alınamadığı durumlarda intravenöz antibiyotik tedavisi uygulanmaldır.
- Uygulanacak tedavinin yeri (ev/ hastane); tedavi eden hekim, hasta ve hasta yakınının ortak kararı ile belirlenmeli, hastanın okul, çalışma programı, sınav gibi durumları göz önünde bulundurulmalıdır.
- *Pseudomonas aeruginosa* dışındaki organizmalar ile enfekte olan hastalarda tek ajan ile tedavi uygun olabilir. Ancak *PA* varlığında 2 antibiyotiğin kombinasyon tedavisi uygun olacaktır.
- Evde intravenöz antibiyotik uygulamaları hem hastaların yaşam ve uyku kalitelerini olumlu yönde etkilemekte hem de daha az maliyetli olmaktadır. Ancak hasta özelinde KF ekibi ve aileleri tarafından ortak karar verilmelidir.
- Günde tek doz intravenöz aminoglikozid tedavisi çoğu hasta için uygun olabilir. Günde tek doz intravenöz tobramisin tedavisinin çocuklarda akut nefrotoksisite yan etkisi nadirdir.
- Nefrotoksik ilaçların aynı anda kullanılmalarından kaçınılmalıdır.
- Tobramisin tedavisi alan hastalarda ilk dozdan önce ve sekizinci dozdan önce plazma kreatinin düzeyi kontrol edilmelidir. İlaç düzeyleri takip edilerek doz ayarlaması yapılmalıdır.
- Tekrarlayan nefrotoksik antibiyotik kullanımı olan hastalarda yıllık glomerüler filtrasyon hızı ve renal tübüler fonksiyonun takibi açısından magnezyum düzeyi kontrol edilmelidir.
- Tekrarlayan aminoglikozid tedavisi verilen hastalarda yıllık odyolojik inceleme yapılması önerilir.
- Kohlear ve vestibüler toksiste riski nedeniyle intravenöz aminoglikozidlerin kullanımına karar verirken dikkatli olunmalıdır. Bu amaçla hastanın klinik durumuna göre alternatif intravenöz antibiyotikle kullanılabilir.
- İlaç aşırı duyarlılık gelişmesi durumunda uygun desensitizasyon programları uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Castellanic C, Duff AJ, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018;17: 153-78.
2. de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. Clin Pharmacokinet 1987;13: 228–53.
3. Working, U. C. F. T. A. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK CysticFibrosis Trust Antibiotic Working Group. Third Edition May, 2009.
4. Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, et al. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. BMJ 1995;310:1571–2.
5. Dakin CJ, Numa AH, Wang H, et al. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:904–10.
6. Akkerman-Nijland AM, Akkerman OW, Grasmeijer F, et al. The pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2021:17, 53-68.
7. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:627–32.
8. Rubin JL, Thayer S, Watkins A, et al. Frequency and costs of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis in the United States. Curr Med Res Opin. 2017;33:667–74.

9. Hurley MN, Prayle AP, Flume P. Intravenous antibiotics for pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2015(7): CD009730.
10. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, et al. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 2000;16:749–67.
11. Kearns G, Hilman BC, Wilson JT, et al. Dosing implications of altered gentamicin disposition in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1982;100:312–18.
12. Kelly HB, Menendez R, Fan L, et al. Pharmacokinetics of tobramycin in cystic fibrosis. J Pediatr 1982;100:318–21.
13. Pai MP, Allen SE, Amsden GW. Altered steady state pharmacokinetics of levofloxacin in adult cystic fibrosis patients receiving calcium carbonate. J Cyst Fibros 2006;5:153–7.
14. Reed MD, Stern RC, Myers CM, et al. Lack of unique ciprofloxacin pharmacokinetic characteristics in patients with cystic fibrosis. J Clin Pharmacol 1988;28:691–9.
15. Stockmann C, Sherwin CMT, Zobell JT, et al. Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis. Pharmacother 2013;33:1288–96.
16. Rey E, Treluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. Clin Pharmacokinet 1998;35:313- 29.
17. Bulitta JB, Jiao Y, Dresher SK, et al. Four decades of ß-lactam antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Clin Pharmacokinet 2019;58:143–56.
18. Pettit RS, Neu N, Cies JJ, et al. Population pharmacokinetics of meropenem administered as a prolonged infusion in children with cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother 2016;71:189–95.
19. Rajagopalan P, Gastonguay MR. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric patients J Clin Pharmacol 2003;43:698–710.
20. Stockmann C, Sherwin CMT, Zobell JT, et al. Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis. Pharmacother 2013;33:1288–96.
21. Reed MD, Stern RC, Bertino JS, et al. Dosing implications of rapid elimination of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1984;104:303-7.
22. Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, et al. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. Chest 2005;128:2336–46.
23. Goss CH, Heltshe SL, West NE, et al. A randomized trial of antimicrobial duration for cystic fibrosis pulmonary exacerbation treatment. Am J Respir Crit Care Med 2021 1; 204: 1295-1305.
24. Elliott RA, Thornton J, Webb AK, et al. Comparing costs of home- versus hospital-based treatment of infections in adults in a specialist cystic fibrosis center. Int J Technol Assess Health Care 2005;21:506–10.
25. Wolter JM, Bowler SD, Nolan P, et al. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects. European Respiratory Journal 1997: 10, 896-900.
26. Asensio O, Bosque M, Marco T, et al. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000;4: CD001917.
27. Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. Thorax 2005: 60, 517-20.
28. Simons FE. Emergency treatment of anaphylaxis. BMJ 2008;336:1141–2.
29. Salgado, C.A. Immunology and Allergy. In:Kleinman,K. Mcdaniel,L.Molloy,M.The Harriet Lane Handbook. Philadelphia:Elsevier,2021:368-81.
30. Bui S, Babre F, Hauchecorne S, Christoflour, N, et al. Intravenous peripherally-inserted central catheters for antibiotic therapy in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2009: 8, 326-31.
31. Munck A, Malbezin S, Bloch J, et al. Follow-up of 5).2 totally implantable vascular devices in cystic fibrosis patients. European Respiratory Journal 2004:23, 430-4.
32. May TL, Gifford AH, Lahiri T, et al. Complications of long and intermediate term venous catheters in cystic fibrosis patients: a multicenter study. J Cyst Fibros 2018: 17, 96-104.
33. Bertenshaw C, Watson AR, Lewis S, et al. Survey of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK. Thorax. 2007;62:541–5.
34. Al Aloul M, Miller H, Alapati S, et al. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. Pediatr Pulmonol 2005;39:15–20.
35. Green CG, Doershuk CF, Stern RC. Symptomatic hypomagnesaemia in cystic fibrosis. J Pediatr 1985;107:425–8.
36. Etherington C, Bosomworth M, Clifton I, et al. Measurement of urinary N- acetyl-b-D-glucosaminidase in adult patients with cystic fibrosis: before, during and after treatment with intravenous antibiotics. J Cyst Fibros 2007;6:67–73.
37. Scott CS, Retsch-Bogart GZ, Henry MM. Renal failure and vestibular toxicity in an adolescent with cystic fibrosis receiving gentamicin and standard-dose ibuprofen. Pediatr Pulmonol 2001;31:314–6.
38. Mulheran M, Degg C, Burr S, et al. Occurence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. Antimicrob Agents Chemother 2001;5):2502–9.
39. Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. Thorax 2005;60:517–20.

4.2.b. Nebulize Antibiyotik Uygulama Prensipleri

Kistik fibrozis (KF) ile ilişkili komplikasyonların ana kaynağı kronik kolonizasyon sonucu ortaya çıkan akciğer hastalığıdır (1-5).

İnhale antibiyotikler, KF hastalarında kronik psödomonal solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için standart bakımdır. Alt solunum yollarına hedefli tedavi uygulamanın bir yolu olarak, inhale antibiyotikler, otuz yıldan fazla süredir uygulanmaktadır. Ancak *PA* dışındaki bakteriler için kronik idame tedavisinin faydalarını destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır (6). Aerosol uygulaması için özel formüle edilmiş müstahzarların piyasaya girişi, inhalasyon cihazlarının geliştirilmiş performansı ve azitromisinin anti-inflamatuar etkileri ile birlikte, KF'de kronik baskılayıcı tedavi kavramı değişmiştir (7). Tüm antibiyotikler inhalasyon tedavisi için uygun değildir. İnhalasyon yolu ile kullanılacak antibiyotiğin aerosol hâline getirildiğinde stabil ve tolere edilebilir olması, uygun pH ve sınırlı sistemik absorpsiyona sahip olması istenir (8). Aerosol hâline getirilmiş antibiyotikler, nispeten yüksek seviyede ilacı, doğrudan hava yoluna iletilebildiğinden, KF' te özellikle kronik enfeksiyonların tedavisi için, sistemik tedaviye göre (oral veya intravenöz) avantajlar sunar. Düşük sistemik konsantrasyonları ile sistemik yan etki riskini azaltırlar (9). İlk kullanılan inhale antibiyotik, gentamisindir. Günümüzde, kolistin, tobramisin, aztreonam lizin ve levofloksasin KF enfeksiyonlarının tedavisi için en sık kullanılan inhale antibiyotiklerdir (10). Ülkemizde en sık kullanılan inhale antibiyotikler ise tobramisin ve kolistindir (11).

Tobramisin

Tobramisin ilk geliştirilen, *PA* kronik kolonizasyonu ve erken eradikasyonu için tüm dünyada en çok kullanılan inhale antibiyotiktir. mRNA ile bakteriyel küçük 30S ribozomal alt birimi arasındaki başlatma kompleksinin oluşumuna müdahale ederek protein sentezinin başlatılmasını engelleyen, aminoglikozid türevi bir antibiyotiktir. Akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede, alevlenme ve bakteri yükünü azaltmada ve yaşam kalitesini artırmada etkili olduğu gösterilmiştir (12,13). Yapılan çalışmalarda 13-17 yaş arası KF'li hastaların, 2 yıllık aralıklı tobramisin inhalasyon solüsyonu (TIS) ile tedavi süresi boyunca, akciğer fonksiyonları ve kilo alımlarının iyileştiği görülmüştür (13). TİS'nun bir ay arayla inhale uygulanmasıyla, *PA* kronik kolonizasyonu olan hastalarda FEV1'de, tedavi öncesi değerlere göre anlamlı artış (%12), akut alevlenme ve hastanede yatma oranlarında anlamlı azalma (%26) saptanmıştır (14). KF tanılı, 6 yaş üstü hastalarda kronik kolonizasyon gelişmesi hâlinde, günde 2 kez 300 mg inhale tobramisin, 28 gün uygulanıp 28 gün ara verme şeklinde tekrarlayan sikluslar ile, 24 hafta kullanıldığında kolonizasyon sayısında azalma, solunum fonksiyon testi değerlerinde iyileşme saptanmıştır (14-16). Yan etki olarak; öksürük, seste kabalaşma, kulakta çınlama, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı görülebilmekle beraber genellikle iyi tolere edildiği görülür (17). Kuru toz inhaler tobramisin, nebülize tobramisine alternatif olarak geliştirilmiştir. Kullanım kolaylığı sağlayan kuru toz inhaler tobramisin formları, ülkemizde şu an için bulunmamaktadır.

Kullanım şekli ve dozu

- İnhale tobramisin, her yaş grubu için günde iki defa 12 saat arayla 300 mg dozunda, jet nebulizatörle kullanılır.
- Kuru toz inhale tobramisin (TOBİPodhal®), 28 mg kapsüller halinde bulunur. Günde iki kez, 4'er kapsül şeklinde kullanılır.
- Her iki formda da bu tedavi, tekrarlayan sikluslar ile, 28 gün boyunca verilir, ardından 28 gün boyunca ilaç kullanılmaz (15).

Kolistin

Polimiksin grubuna ait katyonik bir polipeptit olan kolistin, bakteri hücre zarının bütünlüğünü bozarak etki eder. Gram negatif bakteriler için bakterisidal etki gösterir (18). İnhale kolistin, kronik -*PA* kolonizasyonu ve tobramisin direnci olan KF'li hastalarda kullanılmaktadır (15). Ancak kullanımını destekleyen hiçbir randomize, plasebo kontrollü çalışma yapılmamış olduğundan, birçok ülkede kullanım ruhsatı yoktur (18). Prospektif yapılan, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, kolistin inhalasyon tedavisinin, kronik *PA* kolonizasyonu olan KF hastala-

rında, daha iyi klinik semptom skoru sağladığı, akciğer fonksiyonunun ve inflamatuar belirteçlerin korunması açısından ise, plasebo kontrolüne göre daha üstün olduğu görülmüştür (19).

İnhale kolistin, KF hastalarında genellikle iyi tolere edilir. Bununla birlikte, özellikle astım veya hava yolu aşırı duyarlılığı olan KF hastalarında, inhalasyonu takiben bronkokonstrüksiyon oldukça yaygındır. İlk doz hastane ortamında verilmeli, öncesinde ve sonrasında solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. Yaş sınırlamasının olmaması, diğer inhale antibiyotiklere göre ucuz ve yan etkilerinin daha az olması, nadiren direnç gelişmesi, inhale kolistinin önemli avantajlarıdır (20). Nebulize ve kuru toz inhale formları vardır. Altı yaş üstü kronik *PA* üremesi olan hastalarda kullanılabilen kolistin kuru toz inhale formunun (Colobreathe®) solunum fonksiyonları açısından tobramisin nebulize solüsyonla benzer etkinliğe sahip olduğu, tedavi süresini azalttığı ve hasta rahatlığını arttırdığı gösterilmiştir (21,22). Kolistin kuru toz inhale formunun kullanımı öksürük, orofaringeal ağrı ve anormal tat gibi yan etkilerle ilişkili olabilir. Ancak, inhalasyon tekniklerinin geliştirilmesiyle bu yan etkiler azaltılmıştır (22,23). Ülkemizde nebulize ve kuru toz kolistin formu yoktur. İntravenöz kolistin nebul olarak kullanılmaktadır.

Kullanım şekli ve dozu

- 1 ay-2 yaş arasında günde 2 defa 500 bin Ü-1 milyon Ü/doz (30.000Ü=1mg) 2ml serum fizyolojik ile sulandırılarak kullanılır.
- 2 yaş üstünde günde 2 defa 1-2 milyon ünite/doz 4 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak kullanılır.
- 6 yaş üstü hastalarda KTI (Colobreathe®) 2 X 1 kapsül kullanılır.

İlerlemiş akciğer hastalığına sahip, kronik *PA* kolonizasyonu olan KF hastalarında standart aralıklı inhale antibiyotik tedavisinin, tipik 28 gün uygulanıp 28 gün ara verme şeklinde tekrarlayan tedavi döngülerine alternatif olarak, iki (veya daha fazla) inhale antibiyotiğin ayda bir değiştirildiği bir tedavi stratejisi olan, sürekli alternatif inhale antibiyotik tedavisinin kullanımına yönelik artan bir eğilim vardır. Bu tedavi ile ilgili az sayıda veriye rağmen, FEV1' de anlamlı bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (24,25).

Aztreonam lizin

Aztreonam lizin, monobaktam antibiyotik aztreonam ve lizinin aerosol hâline getirilmiş bir formülasyonudur. Aztreonam lizin, penisilin bağlayıcı protein 3 ile etkileşerek bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek, *PA* dahil olmak üzere birçok gram negatif bakteriye karşı aktivite gösterir. Son dönemdeki KF hastalarında, *PA* enfeksiyonunun aerosol tedavisi için kullanılmaya başlanan, yeni bir inhale antibiyotik ilaçtır (21). Solunum fonksiyonlarını ve semptomlarını iyileştirdiği, balgamda *PA* yoğunluğunu ve pulmoner alevlenmelerin tedavisi için ek antibakteriyel ilaç ihtiyacını azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (26,27).

Kullanım şekli ve dozu

- Döngüler halinde 28 gün boyunca, günde 3 kez 75mg nebulize aztreonam (Cayston®) nebulizatör ile uygulanıp, 28 gün ara verilir. Henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

Havayolu *PA* ile kolonize KF hastalarında, aztreonam ve tobramisin inhalasyon solüsyonunu karşılaştıran uluslararası bir çalışmada, üç siklus inhale aztreonam (28 gün uygulanıp - 28 gün ara) kullanan hastalarda, akciğer fonksiyonunu iyileştirme ve alevlenmelerin sayısını azaltmada daha yüksek klinik etkinlik gösterilmiştir (28). Çift kör, plasebo kontrollü bir başka çalışmada ise, 24 haftalık sürekli inhale aztreonam tedavisinin, kronik *B. cepacia kompleksi* enfeksiyonu olan KF hastalarında, akciğer fonksiyonunu önemli oranda iyileştirmediği gösterilmiştir (29). Nebulize aztreonam tedavisinde öksürük, bronkospazm, ateş, burun akıntısı gibi yan etkiler görülebilmektedir (30).

Levofloksasin

Nebulize levofloksasin, son yıllarda KF hastalarında akciğer fonksiyonlarını anlamlı olarak iyileştirdiği gösterilen, geniş spektrumlu üçüncü nesil bir florokinolon antibiyotiktir (MP-376, Aeroquin; Aptalis Pharma, Bridgewater, NJ) (31). Erişkin KF hastalarında (≥18 yaş)

yapılan bir çalışmada nebulize levofloksasin tedavisinin ikinci ve üçüncü sikluslarında, ortalama FEV1 değişikliği ve pulmoner alevlenmeleri azaltma açısından, Tobramisin inhalasyon solüsyonundan üstün bulunmuştur (32). Yan etki olarak öksürük görülmekle birlikte, tat almada bozukluk TIS'ye göre oldukça belirgindir (33). Ülkemizde henüz bulunmamaktadır.

Kullanım şekli ve dozu

- Günde iki kez 240 mg (Quinsair®, Aerqulin nebül) nebulizatör ile uygulanır.
- Döngüler hâlinde 28 gün uygulanıp, 28 gün ara verilerek kullanılır.

Lipozomal amikasin

Amikasin lipozomal inhalasyon süspansiyonu, KF tedavisi rejimlerine tanıtılan yeni bir ilaçtır (1). Kronik *PA* enfeksiyonu ve kronik mikobakteriyel enfeksiyonların yönetimi için inhaler kullanımda güvenli ve etkin bulunmuştur. Lipozom amikasin 280 ve 560 mg (Arikace®) inhaler olarak 28 gün kullanıldığında balgamda yüksek konsantrasyonda saptanmıştır (34). Parenteral uygulama için tasarlanmış amikasin (Serum fizyolojik ile seyreltilmiş enjekte edilebilir Solüsyonu), günde 250 mg jet nebulizatör ile kullanımı kronik non tüberküloz mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisinde etkindir. Yan etki olarak işitme kaybı, nefrotoksisite, baş dönmesi, disfoni görülebilmektedir (35).

Vankomisin

KF hastalarında *MRSA*, önemli bir akut ve kronik solunum yolu patojenidir. Vankomisin *MRSA*'ya karşı etkili olmakla birlikte, akciğer sekresyonlarına nispeten zayıf penetrasyonu ve doz sınırlayıcı renal toksisitesi, kullanımını sınırladığından, inhalasyon yolu ile uygulanan vankomisin kuru toz formu (AeroVanc) geliştirilmiştir. Faz I çalışma raporlarında, AeroVanc'ın iyi tolere edildiği, güvenilir olduğu ve balgamda %49 ortalama sistemik absorpsiyon ile yüksek seviyelere ulaştığının gösterilmiş olmasıyla, *MRSA*'nın neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları için potansiyel bir terapötik strateji hâline gelmiştir (36).

Amikasin

Kistik fibrozis'li hastalarda kronik Pseudomonas enfeksiyonu tedavisinde tobramisin nebule ulaşılamaz veya direnç varsa iv amikasin solüsyonu nebul olarak kullanılabilir. 12 yaş ve üzerinde 500 mg, 12 yaş ve altında ise 250 mg dozda %0.9 salin ile sulandırılarak günde iki kez kullanılır (37).

Gentamisin

Kistik Fibrozis'li hastaların kronik bakımı için gereken yüksek ilaç maliyeti, kaynakları kısıtlı ülkelerde tedavi seçimlerini etkileyen önemli bir faktördür. KF'li çocuklarda iv gentamisin solüsyonunu, oral veya iv antibiyotiklerle kombinasyon hâlinde erken *PA* enfeksiyonunu ortadan kaldırmak için güvenli ve uygun maliyetli bir alternatif strateji gibi görünmektedir. Bu çalışmanın gücü, bu düşük maliyetli alternatifin güvenli ve tarif edilen diğer eradikasyon protokolleriyle kıyaslanabilir şekilde etkili görünmesidir. Sonuç olarak, sistemik antibiyotiklerle kombinasyon hâlinde nebulize gentamisin iv solüsyonu (2x 80 mg /gün), KF'li çocuklarda erken *PA* enfeksiyonunu ortadan kaldırmak için güvenli ve uygun maliyetli alternatif bir strateji gibi görünmektedir (38).

İnhale Antibiyotiklerin Genel uygulama Prensipleri

İnhale ilaçlar, KF'li bireyler için, solunum yollarında sınırlı sistemik etkilerle, güvenli antibiyotik ve mukolitik tedavi sunarak, özellikle gebelik gibi, sistemik ilaç kullanılabilirliğinin azaldığı durumlarda tedavi seçenekleri sağlayabilirler (7,15).

Nebülizerler, bir hava kompresörü ya da oksijen tüpü aracılığıyla sıvı formdaki ilaçları aerolize eden cihazlardır. Kooperasyon gerektirmezler. Ancak hastanın işlem sırasında ağlaması, intrapulmoner depolanmayı azaltır. Ultrasonik nebulizerler inhale antibiyotik uygulaması sırasında, ilacı uygun partikül boyutunda parçalamadığı ve frajil enzimleri de parçaladığı için ilaç etkinliğini azaltır. Bu nedenle inhale antibiyotik uygulanması gereken durumlarda, jet ya da mesh nebülizatörler ile verilmesi önerilir. eFlow® rapid (Pari Medical, West Byfleet, UK) ve I-neb® (Respironics, Chichester, UK) gibi yeni nesil, çok etkili nebulizatör sistemlerinin tercih edilmesiyle, daha

verimli antibiyotik absorbsiyonu sağlanabilmektedir (7,15,39). Küçük çocuklarda (3 yaş altı), maskenin yüze sıkıca oturtulması ve çocuk sakinken uygulanması önerilir. Uygulama yemeklerden önce yapılmalı ve hasta oturur pozisyonda olmalıdır. Hava akım hızı 6-8 L/dak olmalı ve uygulama 10 dakikadan uzun sürmemelidir. Aeresol ilaçlar 3 yaşından büyük çocuklara, nebulizatörün ucuna takılan delikli yüz maskesiyle ya da uyum sağlayabiliyorsa ağız aparatıyla verilmelidir. Çocuğun yaşına uygun büyüklükte maskeler kullanılmalıdır. Nebülizatörlerin maske ile kullanımında burun solunumu yapılmamalıdır. Çünkü burun, inhale edilen partiküllerin önemli bir kısmını tutmaktadır. Nebülize edilecek ilaçlar vücut sıcaklığına yakın sıcaklıkta olmalıdır. İlaç miktarı 2,5 mL'den az ise 2-4 cc olacak şekilde %0,9 NaCl ile sulandırılmalıdır. İlk doz hastanede uygulanmalı ve mümkün ise inhalasyon öncesi ve sonrası spirometri uygulanmalıdır. Göğüs oskültasyonuyla bronkokonstriksiyon dışlanmalıdır. Nebulize antibiyotik uygulaması sırasında meydana gelebilecek bronkokonstruksiyon, uygulama öncesinde nebulize bronkodilatör verilmesi ile önlenebilir (15,40). Hasta inhale antibiyotikleri ayrı bir odaya almalıdır. Partiküllerin atmosfere dağılımını önlemek amacıyla ekspirasyon çıkışına özel filtreler kullanılmalıdır. İlaçlar kullanılmadan hemen önce hazırlanmalı, bekletilmemeli ve ışıktan korunmalıdır. Üç yaş altı için yüz maskesi tercih edilmeli, maskenin yüze iyice oturtulması sağlanmalıdır. 4-6 yaş ve üzeri çocuklar için ağızlık tercih edilebilir (15).

İnhale İlaçların Uygulama Sırası

Birden fazla solunum yolu tedavisi uygulayan hastalar için, aşağıdaki uygulama sırası önerilmektedir. Bronkodilatörler ve mukoaktif ajanlar hava yolu temizliğinden önce alınırken inhale antibiyotikler ile maksimum etkiyi elde etmek için her zaman solunum fizyoterapisinden sonra uygulama önerilir (7,15). İnhale ilaçların uygulanması, sırasıyla bronkodilatörler, hipertonik salin, dornaz alfa, fizyoterapi/egzersiz, inhale kortikosteroid, inhale antibiyotikler olmalıdır.

İnhale antibiyotikler yan etkileri

Pseudomonas aeruginosa'nın artan tobramisin direnci, inhale tobramisinin etkinliğini azaltmıyor gibi görünse de, iv tobramisine karşı yaygın bir direnç gelişmesi önemli bir klinik problem yaratabilir (15). İnhale antibiyotiklerin, sistemik emilimi ve toksik yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır. İnhale aminoglikozid kullanımında, özellikle aynı antibiyotiğin hem iv hem de inhale uygulamasıyla gelişebilecek toksik ilaç düzeyleri nedeniyle, hastanede iv antibiyotik uygulanırken genellikle nebülize antibiyotik tedavisinin durdurulması önerilir. İnhale aminoglikozidlerin uzun süreli kullanımda, vestibüler disfonksiyona bağlı kulak çınlaması ve işitme kaybı görülebileceğinden 6-12 ayda bir işitme testi yapılmalıdır (41). Özellikle eş zamanlı sistemik antibiyotik kullanımında, nebulize aminoglikozidlere bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebileceği de akılda tutulmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda iv yerine inhale antibiyotikler kullanılabilir (15,42,43). Tobramisin plasentayı geçerek, amniyotik sıvıda, fetal plazmada ve böbreklerde birikebilir. Hamilelikte kullanımı konjenital defektlerle ilişkilendirilmemiş olsa da fetal ototoksisite ve nefrotoksisite riski olduğundan hamilelik sırasında parenteral uygulamadan kaçınılmalıdır (15).

Nebulize Antibiyotik Kullanımında Enfeksiyon Kontrolü

Epidemiyolojik çalışmalar, ilaç tipine bağlı olarak KF hastalarının %35.8-%82.1'inde inhale tedavi kullanıldığını bildirmiştir (44). Aerosol tedavilerde kullanılan cihazların enfeksiyon kontrolü sağlanmadığında solunum yolunda bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyonlara neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar, %60 civarında yüksek bir nebülizatör kontaminasyonu oranı bildirmiştir (45-47). Rosenfeld ve arkadaşlarının KF'li hastaların evde kullandıkları nebulizatörlerin kolonizasyon sıklığını incelediği çalışmada 31 nebulizatörden %55'nin *PA*, %35'nin *S.Aureus* ile kolonize olduğu saptanmıştır (46). Doğru temizleme talimatları yeterince takip edilmediği zaman, nebulizatörler bazı hastalar için birincil kolonizasyon kaynağı olabilir. Bu nedenle, nebulizatörler, KF tedavisinde yardımcı bir araç olarak hareket etmek yerine, uygun şekilde yönetilmezse zararlı bir cihaz hâline gelebilir (48). Bu organizmaların kaynağı olabilecek nebülizörlerin dekontamine edilmesi, kronik kolonizasyon ve enfeksiyonun önlenmesinde ana hedeftir. Amerikan KF Derneği kılavuzlarına göre, nebulizatörlerin ayrılabilen parçaları her kul-

lanımdan sonra mümkün olan en kısa sürede sabunlu su ile yıkanmalı ve temizliğin ardından parçalar dezenfekte edilmelidir. Bakteriler ıslak ve nemli yerlerde çoğaldığından nebulizatörler temizlik ve dezenfeksiyon sonrası iyice kurutulmalı ve temiz, kuru bir yerde saklanmalı. Ağızlık ve maske her üç ayda bir değiştirilmelidir (49).

Pratik noktalar

- İnhale antibiyotikler, KF hastalarında kronik psödomonal solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için standart bakımdır.
- Aerosol hâline getirilmiş antibiyotikler, nispeten yüksek seviyede ilacı, doğrudan hava yoluna iletilebildiğinden, KF'te özellikle kronik enfeksiyonların tedavisi için, sistemik tedaviye göre (oral veya intravenöz) avantajlar sunar.
- Ülkemizde en sık kullanılan inhale antibiyotikler tobramisin ve kolistindir.
- İnhale antibiyotikler, düşük sistemik konsantrasyonları ile sistemik yan etki riskini azaltırlar.

Kaynaklar

1. Taccetti G, Francalanci M, Pizzamiglio G, et al. Cystic fibrosis: recent insights into inhaled antibiotic treatment and future perspectives. Antibiotics (Basel) 2021; 10: 338.
2. Hatziagorou E, Orenti A, Drevinek P, Kashirskaya N, Mei-Zahav M, De Boeck K; ECFSPR. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. J Cyst Fibros 2020; 19: 376-83.
3. Hurley MN, Smyth AR. Staphylococcus aureus in cystic fibrosis: pivotal role or bit part actor? Curr Opin Pulm Med 2018; 24: 586-91.
4. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 918-51.
5. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A,et al. Longitudinal development of mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. JAMA 2005; 293: 581-8.
6. Castellani C, Duff AJA, Bell SC,et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17: 153-78.
7. Agent P, Parrott H. Inhaled therapy in cystic fibrosis: agents, devices and regimens. Breathe (Sheff) 2015; 11: 110-8.
8. Nichols DP, Durmowicz AG, Field A, Flume PA, VanDevanter DR, Mayer-Hamblett N. Developing Inhaled Antibiotics in Cystic Fibrosis: Current Challenges and Opportunities. Ann Am Thorac Soc. 2019 May;16(5):534-539.
9. Van der Ent CK, Elborn JS. Improving inhaled antibiotic treatment- Practice defeats the proof. J Cyst Fibros 2016; 15: 705-7.
10. Antoniu S. Novel inhaled combined antibiotic formulations in the treatment of Pseudomonas aeruginosa airways infections in cystic fibrosis. Expert Rev Anti-Infect Ther 2015; 13: 897–905.
11. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı Tedavi Rehberi,2011.
12. Moss RB. Long-term benefits of inhale tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. Chest 2002; 121: 55-63
13. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 314-20.
14. Brennan AL, Geddes DM. Bringing new treatments to the bedside in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004;37: 87-98.
15. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic.Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis, Third edition.Kent, Cystic Fibrosis Trust, 2009.
16. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Eur Respir J 2002; 20: 658-64.
17. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin study group. N Engl J Med 1999; 340: 23–30
18. Littlewood JM, Koch C, Lambert PA, et al. A ten years review of colomycin. Respir Med 2000; 94: 632–40.
19. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection. J Antimicrob Chemother 1987; 19: 831–8.
20. Katz SL, Ho SL, Coates AL. Nebulizer choice for inhaled colistin treatment in cystic fibrosis. Chest 2001; 119: 250-5.
21. Schuster A. Haliburn C, Döring G, et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. Thorax. 2013 Apr;68(4):344-50.
22. Conole D, Keating GM. Colistimethate sodium dry powder for inhalation: a review of its use in the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. Drugs 2014; 74: 377-87.
23. Kaplan S, Lee A, Caine N, et al. Long-term safety study of colistimethate sodium (Colobreathe®): Findings from the UK Cystic Fibrosis Registry. J Cyst Fibros 2021; 20: 324-9.
24. Doring G, Flume P, Heijerman H, et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. J Cyst Fibros 2012; 11: 461-79.

25. Van de Kerkhove C, Goeminne PC, Kicinski M, et al. Continuous alternating inhaled antibiotic therapy in CF: A single center retrospective analysis. J Cyst Fibros 2016; 15: 802-8.
26. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 921–8.
27. Retsch-Bogart, G.Z., Quittner, A.L., Gibson, R.L, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway Pseudomonas in cystic fibrosis. Chest 2009, 135, 1223–1232.
28. Assael BM, Pressler T, Bilton D, et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. J Cyst Fibros 2013; 12:130-40.
29. Tullis DE, Burns JL, Retsch-Bogart GZ,et al. Inhaled aztreonam for chronic Burkholderia infection in cystic fibrosis: a placebo-controlled trial. J Cyst Fibros 2014;13:296-305.
30. Tiddens HA, De Boeck K, Clancy JP, et al. Open label study of inhaled aztreonam for Pseudomonas eradication in children with cystic fibrosis: The ALPINE study. J Cyst Fibros. 2015 Jan;14(1):111-9.
31. Geller DE, Flume PA, Staab D, et al. Mpex 204 Study Group. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1510-6.
32. Fischer R, Flume PA, VanDevanter DR, et al. Pulmonary exacerbations and changes in lung function in CF adults with P. aeruginosa treated with inhaled levofloxacin (Quinsair®) or tobramycin. Pediatr Pulmonol 2016; 51 (Suppl 5).): 359.
33. Elborn SJ, Geller DE, Conrad D, et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2015; 14: 507-14.
34. Dupont S, Minic P, Fustic S, et al. A randomized placebo-controlled study of nebulized liposomal amikacin (ArikaceTM) in the treatment of cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection. Journal of Cystic Fibrosis Abstracts of the 31st European Cystic Fibrosis Conference Prague, Czech Republic 2008; Supp2:S26-102.
35. Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. Ann Am Thorac Soc. 2014 Mar;11(3):425-34.
36. Waterer G, Lord J, Hofmann T, et al. Dose-Escalating Study of the Safety and Pharmacokinetics of Inhaled Dry-Powder Vancomycin (AeroVanc) in Volunteers and Patients with Cystic Fibrosis: a New Approach to Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Feb 21;64(3):e01776-19.
37. https://www.rbht.nhs.uk/sites/default/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202023/CF%20guideline%202023%20FINAL_081223.pdf
38. Van Stormbroek B, Zampoli M, Morrow BM. Nebulized gentamicin in combination with systemic antibiotics for eradicating early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2019 Apr;54(4):393-398.
39. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, et al; consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. J Cyst Fibros. 2009 Sep;8(5):295-315.
40. Cunningham S, Prasad A, Collyer L, et al. Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis. Arch Dis Child 2001;84:432–3.
41. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010 Apr;65(4):286-91.
42. Edson RS, Brey RH, McDonald TJ, et al. Vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a patient with renal insufficiency. Mayo Clin Proc 2004;79:1185–91.
43. Hoffmann IM, Rubin BK, et al. Acute renal faillure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy. Pediatr Pulmonol 2002;34:375–7.
44. Cystic Fibrosis Foundation . Patient registry 2011 - Annual data report. Bethesda: CFF; 2011.
45. Pitchford KC, Corey M, Highsmith AK, et al. Pseudomonas species contamination of cystic fibrosis patients home inhalation equipment. J Pediatr. 1987;111(2):212–216.
46. Vassal S, Taamma R, Marty N, et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis. Am J Infect Control. 2000;28(5):347–351.
47. Rosenfeld M, Emerson J, Astley S, et al. Home nebulizer use among patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 1998;132(1):125–131.
48. Brzezinski LX, Riedi CA, Kussek P, et al. Nebulizers in cystic fibrosis a source of bacterial contamination in cystic fibrosis patients? J Bras Pneumol. 2011;37(3):341–347.
49. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, et al. Cystic Fibrous Foundation; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Aug;35 Suppl 1:S1-S67.

4.3. Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisi

4.3.a. *Staphylococcus aureus*

Dorothy Andersen'in 1938'de KF'li bebeklerde *SA*'nın önemini tanımladığından beri, KF'li bireylerin çoğunun erken çocukluk döneminde *SA* ile enfekte olduğu bilinmektedir. Erken çocukluk dönemindeki *SA*'ların çoğu metisiline duyarlı *SA*'dır (*MSSA*) (1,2). Ancak KF'li bireylerde metisilin dirençli *SA* (*MRSA*) giderek artmaktadır. Amerika KF Vakfı (US CF Foundation) Hasta Kayıt 2021 Raporuna göre ABD'de *MSSA* %51.7, *MRSA* %18 sıklıkta saptanmıştır (3). Avrupa Kistik Fibrozis Derneği (European Cystic Fibrosis Society-ECFS) 2021 yılı Hasta Kayıt Raporuna göre ise erişkin KF'li bireylerin %32.6'sında kronik, %19.5'inde intermittant *SA* kolonizasyonu; çocuk KF bireylerin %34.3'ünde kronik, %22.4'ünde intermittant *SA* kolonizasyonu vardır. Ülkemizde Ulusal Kistik Kayıt Sistemi (UKKS) 2022 verilerine göre KF'li hastalarda kronik *MSSA* kolonizasyonu %17.9, intermitant *MSSA* kolonizasyonu %6.56; kronik *MRSA* kolonizasyonu %5.08, intermitant *MRSA* kolonizasyonu ise %4.07 olarak bildirilmiştir (4). *MRSA* kolonizasyonunu artıran risk faktörleri değerlendirildiğinde; hastaların izlendiği merkezlerde *MRSA* sıklığının yüksek olması, sık hastaneye yatış, hastanın pankreatik yetmezliği ve KF ile ilişkili diabeti olması risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (5).

KF'te stafilokoka bağlı akciğer enfeksiyonlarının önemi

Stafilokok enfeksiyonlarının da inflamasyon ve akciğer fonksiyon testlerine bozulma ile gittiği bilinmektedir (6,7). Avustralya'dan yapılan ARREST isimli bir gözlemsel çalışmada, 1 yaşında kronik MSSA enfeksiyonu olan bebeklerin 6 yaşlarında daha ağır akciğer bulgularına sahip olduğu gösterilmiştir (8). Sageal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 6 ay ile 6 yaş arasındaki KF tanılı çocuklara BAL yapılmış ve SA için kültür pozitif hastaların BAL'lerinde daha fazla inflamatuar belirteçlere (nötrofil sayısı, IL-8, serbet nötrofil elastaz) sahip olduğu gösterilmiştir. BAL kültürlerinde *H.influenzae* üreyenlere göre de SA olanlarda inflamatuar belirteçler daha yüksek bulunmuştur. *SA* ve *PA* birlikteliğinde ise inflamasyon belirteçleri en yüksek bulunmuştur (6). Kronik inflamasyonun vücut üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda yaşamlarının ilk 3 yılındaki KF'li çocuklarda VKİ'de düşmeye neden olan faktörlerden birisi olduğu gösterilmiştir (9). KF'li bireylerde *SA* enfeksiyonlarının SFT üzerine olumsuz etkilerine dair çalışmalar da vardır. Hayatlarının ilk 2 yılında *SA* enfeksiyonu olan çocukların, 5. yıllarında yapılan SFT'leri hiç kolonize olmayan çocuklara göre daha düşük bulunmuştur (10). *SA* enfeksiyonunun küçük yaşlarda bronşiyal dilatasyon başta olmak üzere yapısal değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (11,12). Kronik *MRSA* ve *PA* ko-enfeksiyonu olan hastalarda SFT'de düşme hızı daha fazla olabilir (13). *MRSA* enfeksiyonlarının akciğer hasarını daha da artırdığı ve SFT'deki düşüşün bu grupta daha hızlı olduğu ve ölüm risklerinin arttığı gösterilmiştir (14-16).

Bulaş sıklıkla kişiden kişiye geçiş ile olmaktadır. Kültürlerinde *SA* üreyen çocukların, aile bireylerinin de burunlarında aynı suş saptanmıştır (17,18). SA'nın önce üst solunum yollarına yerleşip, sonra alt solunum yollarına yerleştiği düşünülmektedir. Mainz ve arkadaşlarının çalışmasında KF'li bireylerin burun ön girişinden alınan kültürlerde üretilen ile alt solunum yollarından üretilen suşların %86 aynı suş olduğu gösterilmiştir (19). Prospektif olarak elde edilen *SA*'larin izlendiği çalışmalarda arada genomik değişiklikler olsa da büyük oranda aynı suşun devam ettiği gösterilmiştir (20,21).

Kronik *SA* kolonizasyonunda "küçük koloni varyant" (small colony variants-SCV) tiplerinin önemli olduğu gösterilmiştir. SCV, *SA*'nın yavaş üreyen bir alt grubudur. Daha az beta hemolizin ve koagülaz yapar. Vahşi tipe göre daha kalıcı enfeksiyon yapmaya eğilimlidir (22,23). Tobramisin ve gentamisin gibi antibiyotiklerin kullanılmış olması bu tipe dönüşü hızlandırır. Bu varyantlarda metabolik genlerde mutasyon gerçekleşmiştir. Bunun sonucu olarak büyümeleri etkilenir SC varyantı *MRSA*'lar da antibiyotik direnç oranları da yüksektir (24,25).

Tanı

Solunum yollarından yeterli örnek almak tanı için gereklidir. Büyük çocuklar ve erişkinlerde ekspektore edilen balgamlar mikrobiyolojik tanı için çalışılır. Bu örneklerin kaliteli ve yeterli olması durumunda alt solunum yollarını

önemli oranda temsil ettiği düşünülür. Ancak diğer yandan, özellikle küçük çocuklardan balgam almanın güçlüğü nedeni ile alınan orofarengeal sürüntü örneklerinin ne denli alt solunum yollarındaki enfeksiyon durumunu yansıttığı belirsizdir. *SA* sağlıklı bireylerin burunlarında ve farinkslerinde de bulunabilir. Sağlıklı bebeklerin %5).'nin ilk sekiz haftada üst solunum yollarının *SA* ile kolonize olduğu gösterilmiştir (26). Bu taşıyıcılık yaşla birlikte azalsa da erişkinlerde de devam etmektedir (27,28). Esposito ve ark. çalışmasında 6-17 yaşları arasındaki 497 sağlıklı çocuğun 264'ünde (%53) üst solunum yollarında SA taşıyıcılığı saptamıştır. Bunların 129'u orofaringeal, 195'i nazal taşıyıcıdır. Altmış hastada (%12.1) ikiside birden saptanmıştır (29). KF tanılı 5 yaş altı çocuklarda alınan boğaz sürüntülerinin pozitif prediktif değeri %64 bulunmuştur (30). Amstrong ve ark. çalışmasında, KF'li bireylerin üst solunum yollarından elde edilen SA'un, bu çocukların alt solunum yollarında *SA* olduğunu güvenilir bir şekilde göstermediği belirtilmiştir. Bu çalışmada orofaringeal örneklerde elde edilen *SA*'nın alt solunum yollarındaki enfeksiyonu göstermesinde duyarlılık %86, özgüllük %33, pozitif prediktif değer %33, negatif prediktif değer ise %95 bulunmuştur (31).

Tedavi

Profilaktik Tedavi

Başta İngiltere ve Avustralya olmak üzere bazı ülkelerde KF tanılı bebeklerde erken dönemde anti-stafilokokal profilaktik antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır. Bu tedavi ülkemizde, Amerika Birleşik Devletleri ve Fransa gibi diğer bazı Avrupa ülkelerinde önerilmemektedir. İngiltere Kistik Fibrozis Ulusal Rehberine (UK Cystic Fibrosis Trust) göre, KF tanısı alan bebeklere 3 yaşına kadar flukloksasilin (flucloxacillin) ile profilaksi önerilmektedir (32). Bu tedavideki amaç *SA* ile enfeksiyon riskini azaltmak ve inflamasyon sonucu gelişecek akciğer hasarını azaltmaktır. Bu tedaviyi uygulamayan ve karşı çıkanların görüşü ise profilaksi amacı ile uzun süre uygulanan ilaçların ishal, candida mantar enfeksiyonları gibi sorunlara neden olması ve bu ilaçların solunum yollarında *PA*'nın erken dönemde ortaya çıkmasını kolaylaştırması yönündedir (33,34). 2020 yılında oral profilaktik anti-stafilokok tedavi alan ve almayan KF'li bireyleri içeren randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği Cochrane Database çalışmasında, 0-7 yaş arasındaki 401 KF'li vaka değerlendirilmiştir (35). Çalışmanın değerlendirme sonuçlarına göre; anti-stafilokokal profilaktik antibiyotik tedavisi eğer erken başlanırsa ve 6 yaşına dek sürdürülürse, KF'li çocukların *SA* ile enfekte olmalarını azaltmakla birlikte bunun klinik önemi bilinmemektedir. Profilaksi alan çocukların *PA* sıklığı açısından değerlendirilmesinde ise, 2-3 yılda farklılık yokken, 4-6 yıllarda bir artış izlenmiştir. Bu konuların netleşmesi için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır (35). *SA*'ya yönelik flucloxacillin ile yapılan profilaktik tedavinin, akciğer fonksiyonları, *PA* kazanılması, enfeksiyonları azaltıcı etkilerini değerlendirmek amacı ile İngiltere'de CF-START araştırması 2016 yılında başlamıştır ve hâlen sonuçlanmamıştır (36).

Enfeksiyon Tedavisi

Kistik Fibrozis'li bireylerde *MSSA* tedavisi konusunda ortak bir görüş yoktur. *MRSA* tedavisi ayrı bir bölümde ele alınmıştır. Akut ve kronik dönemdeki *SA* enfeksiyonlarının tedavisinden aşağıda söz edilmiştir:

Erken Tedavi-Eradikasyon Tedavisi

Bu konuda da bir ortak görüş yoktur. Avrupa ülkelerinde daha yaygın bir yaklaşımdır. İngiltere kaynaklı rehberlere göre, *MSSA* enfeksiyonlarında 2-4 hafta süre ile oral antibiyotik tedavisi önermektedirler (Tablo 1). Eğer bunla düzelmemişse ikinci bir kür daha verilebilir (37). Danimarka'da 1980'lerde yapılan bir çalışmada bu tedaviler ile *SA* olan KF'li bireylerin %74'de eradikasyon gösterilmiştir (38). Ağır klinik bulguları olan ve parenteral tedavi gerektiren hastalarda ise bu durumda kombine iv tedaviler önerilmektedir (Tablo 1).

Kronik Enfeksiyon Tedavisi

Bu konuda da ortak bir görüş yoktur ve 2018 yılındaki bir Cochrane araştırma sonucuna göre bu konuda değerlendirilebilecek uygun çalışma sonucu bulunamamıştır (39).

İngiltere Royal Brompton Hastanesi Rehberine göre *MSSA* için önerilen tedaviler Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1: İngiltere "Royal Brompton Hastanesi" Rehberine göre *MSSA* Tedavisi (37).

Profilaksi (ülkemizde önerilmemektedir)

Flukloksasilin: 2x125 mg (3 yaşına kadar)

Akut enfeksiyon atağı:

2 hafta süre ile flukloksasilin veya amoksisilin-klavulanik asit

İv tedavi gereksinimi varsa: 2 hafta iv meropenem+tobramisin

2. haftada bu tedaviye rağmen halen *SA* üremesi devam ediyorsa iv teikoplanin

İlk izolasyon

*Flukloksasilin profilaksisindeki genel durumu iyi bir çocuk ise: 2 hafta süre ile oral amoksisilin-klavulanik asit.

* Flukloksasilin almayan genel durumu iyi bir çocuk ise: 2 hafta süre ile oral flukloksasilin.

*2 haftalık tedavi sonrası kültür kontrolü

*Genel durumu iyi olmayan ve iv antibiyotik tedavisi gerektiren bir çocuk ise 14 gün boyunca iv meropenem+tobramisin. Eğer bu tedaviye rağmen bulguları sürüyorsa iv teikoplanin eklenebilir.

*Diş fırçaları *SA* için enfeksiyon kaynağı olabilir. Eradikasyon tedavisi sonrası diş fırçaları değiştirilmelidir.

Yeniden üreme varsa

*Eğer 2. Üreme ilkinden 6 aydan az bir sürede gerçekleşmişse, 2 hafta süre ile oral flukloksasilin.

* Eğer 2. Üreme ilkinden 6 aydan daha sonraki bir sürede gerçekleşmişse, ilk üremede olduğu gibi tedavi.

*Eğer bundan sonra yeni üremeler 6 aydan az bir sürede gerçekleşmişse; modülatör tedavi alanlarda linezolid 10 gün; modülatör tedavi almayanlarda 2 hafta süre ile iki anti-stafilokokal ilaç ile tedavi (örneğin rifampisin ve fusidik asit).

Kronik enfeksiyon

*Eğer bir yıl içerisinde ikiden fazla kez *SA* üremesi varsa flukloksasilin ile profilaksiye devam edilmesi (3 yaşa altında ise zaten alıyor olmalı).

*Flukloksasilin profilaksisine uyumun değerlendirilmesi.

*2 yıl boyunca üreme olmayan büyük çocuklarda profilaksinin kesilmesi.

*Düzenli, yüksek doz flukloksasilin almasına rağmen *SA* üremesi devam eden çocuklarda, özellikle büyük yaşlarda diğer tedavilerin (doksisiklin veya nebulize vankomisin) düşünülmesi.

*Diğer bir seçenek ise eradikasyon amacı ile etkin intermitant kombine tedavi uygulanmasıdır (doksisiklin, amoksisilin-klavulanik asit, fusidik asit ve rifampisin veya TM-SMX, linezolid)

**MRSA* için önerilen cilt temizliği uygulanması.

**SA* dirençli değilse uzun süreli azitromisin tedavisi düşünülmesi.

Pratik noktalar

- KF'li bireylerde *MSSA*'nın erken eradikasyon, akut alevlenme ya da kronik kolonizasyon tedavisi konusunda ortak bir görüş yoktur.
- *MSSA* proflaksisi ülkemizde önerilmemektedir.
- *MSSA*'nın yol açtığı akut pulmoner alevlenme tedavisinde 2-4 hafta süre ile oral antibiyotik tedavisi kullanılabilir.
- *MSSA*'nın neden olduğu düşünülen ağır klinik bulguları olan ve parenteral tedavi gerektiren hastalarda ise kombine intravenöz tedaviler önerilmektedir

Kaynaklar

1. Saiman L, Stone A. Update on the epidemiology and management of *Staphlococcus aureus*, including methicillin resistant *Staphylococcus aureus* on patients with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2008;13:515-21.

2. Goss CH, Mublebach MS. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011;10:298-306.
3. 2021 Patient Registry Annual Data Report –Cystic Fibrosis Foundation. www.cff.org.
4. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2021. www.ecfs.eu
5. Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği. Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2022 Raporu. www.kistikfibrozisturkiye.org.
6. Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, et al. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcu*s infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. J Pediatr 2009;154:183-8.
7. Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, et al. Early respiratory infections is associated with reduced spiraometry in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:1111-6.
8. Caudri D, Turkovic L, Ng J, et al. The association between *Staphylococcus aureus* and subsequent bronchiectasis in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2017;20:462-69.
9. Ranganathan SC, Parsons F, Gangell C, et al. Evoluation of pulmonary inflammation and nutritional status in infants and young children with cystic fibrosis Thorax 2011;66:408-13.
10. Hudson VL, Wielinski CL, RegelmannWE. Prognostic implications of initial oropharyngeal bacterial flora in patients with cystic fibrosis diagnosed before the age of two years. J Pediatr 1993;122:854-60.
11. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracts changes in early cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:943-50.
12. Sly P, Brennan S, Gangell C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Am Respir Crit Care Med 2009;180:146-52.
13. Maliniak ML, Stecenko AA, McCarty NA. A longitudinal analysis of chronic MRSA and *Pseudomonas aeruginosa* co-infection in cystic fibrosis: A single-center study. J Cyst Fibros 2016;15:350-6.
14. Folescu Cohen RW, Wrobel Folescu T, Daltro P, et al. Methicillin -resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients: do we need to care? A cohort study . Sao Paulo Med J. 2017;135(5):420.
15. Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, et al. Presence of methicilin resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lowe lung function. Pediatr Pulmonol 2007;42:513-8.
16. Desenbrook E, Merlo CA, Diener-West M, et al. Persistent Methicilin resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:84-21.
17. Dasenbrook E, Checkley W, Merlo CA, et al. Association between respiratory tract methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. JAMA 2010;303:2386-92
18. Stone A, Quitell L, Zhou J, et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization among pediatric CF patients and their household contacts. Pediatr Infect Dis J 2009;28:895-9.
19. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P.aeruginosa* and *S.aureus* isolates in cystic fibrosis. Thorax 2009;64:535-40.
20. Robby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in cystic fibrosis patients: comparison of sinus and lower airway cultures. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:1365-9.
21. Goerke C, Kraning K, Stern M, et al. Molecular epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* in families with and without cystic fibrosis patients. J Infect Dis 2000;181:984-9.
22. Besier S, Smaczyny C,Von Mallinckrodt C, et al. Prevalance and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. J Clin Microbiol 2007;5):168-172.
23. Yagci S, Hascelik G, Doğru D, Ozcelik U, Sener B. Prevalance and genetic diversity of *Staphylococcus aureus* small colony variants in cystic fibrosis patients. Clin Microbiol Infect 2013,19:77-84.
24. Millette G, Seguin DL, Isabelle C, et al. *Staphylococcus aureus* small colony variants from airway of adult cystic fibrosis patients as precursors of adaptive antibiotic resistant mutations. Antibiotic 2023;12:1069.
25. Kahl B, Becker K, Löffler B. Clinical significance and pathogenesis of *Staphylococcocca*l small colony variants in persistent infections. Clin Microbiol Rev 2016;29:401-27.
26. Peacock SJ, Justice A, Griffiths A, et al. Determinanats of acquisition and carriage of *Staphycloccocus aureus* in infancy J Clin microbiol 2003;41:5718-25.
27. Kenner J, O'Connor T, Piantanida N, et al. Rates of carriage of methicillin-resistant and methicillin–susceptible *Staphylococcus aureus* in outpatient population. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:439-44.
28. Leman R, Alvarado-Ramy F, Pocock S, et al. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in American Indian population. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;255:121-5.
29. Esposito S, Terranova L, Zampiero A, et al. Oropharyngeal and nasal *Staphylococcus aureus* carriage by healthy children. BMC Infect Dis 2014;14:723.
30. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1999;28:321-8.
31. Amstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, et al. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1996;21:267-75.
32. UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis 2009. http://www.cysticfibrosis.org.uk/

33. Smyth A. Prophylactic antibiotics in cystic fibrosis: a conviction without evidence? Pediatr Pulmonol 2005;40:471-6.
34. Ratjen F, Comes G, Paul K, et al. Effect of continous a*ntistaphylococca*l therapy on the rate of *P.aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonology 2001;31:13.
35. Rosenfeld M, Rayner O, Smyth AR. Prophylactic *anti-staphylococcal* antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database of systematic Reviewes 2020;9:CD001912.
36. www.cfstart.org.uk
37. Royal Brompton Hospital. NHS Foundation Trust. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 2023. 9th ed. Pp:68-9.
38. Szaff M, Hoiby N. Antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. Acta Paediatr Scand 1982;71:821-6.
39. Ahmed MI, Mukherjee S. Treatment for chronic methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* pulmonary infection in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2018,3:CD011581.

4.3.b. *Hemofilus influenzae*

Epidemiyoloji

Gram negatif bir mikroorganizma olan, *Haemophilus influenzae* ile enfeksiyonun KF'li hastalarda epidemiyolojisi değişkenlik göstermekle birlikte sık görülen ajanlar arasında sıralanır. Genellikle enfeksiyonlar kapsülsüz formları ile olduğundan Haemophilus influenzae aşısı koruyucu değildir (1). KF'te tiplendirilemeyen *H. influenzae*'nın biyofilm oluşturabildiği bilinmektedir ve birçok merkezde önemli bir patojen olarak kabul edilmektedir (2). Farklı araştırmalarda farklı sıklıklar ve ilk enfeksiyon yaşları rapor edilmektedir (3-5). Fransa kohortunda ilk *H. influenzae* enfeksiyonu saptanma yaşının 13 olduğu belirtilmektedir (3). Avustralya kohortunda ise BAL örneklerinde *H. influenzae* enfeksiyonu saptanma yaşı 3 ve ilk altı yaşta saptanma sıklığı %9 olarak bildirilmektedir (4). İrlanda kohortunda ise bu sıklığın çok üzerinde %26 toplam sıklık bildirilmektedir (5). Amerika Birleşik Devletleri KF kayıt sistemi verilerinde ilk altı yaşta *H. influenzae* enfeksiyon sıklığının %47 olduğu rapor edilirken; bu sıklığın kış aylarında artış gösterildiği belirtilmektedir (6). Bu farklılıklarda, çevresel etkenler kadar farklı ülkelerde kullanılan antibiyoterapi rejimlerinin mikrobiyotada oluşturduğu değişikliklerin de etkili olduğu düşünülebilir.

Klinik Bulgular ve Tanı

H. influenzae enfeksiyonunun klinik bulgular ile ilişkili olup olmadığı tartışılsa da; kronik enfeksiyonu olan bireylerde, akciğerde proinflamatuvar biyobelirteçlerin artışı ile beraber yangısal süreci tetiklediği gösterilmiştir (7). Proinflamatuvar mikroorganizmalarla enfeksiyonun $FEV1_{0.75}$'te %11-%15 azalma ile ilişkili olduğu rapor edilmiş ve bu mikroorganizmalar arasında yer alan *H. influenzae* ile enfeksiyonun FVC'de %15'e yakın azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8).

H.influenzae ile enfeksiyonun tanısında mikrobiyolojik örneklerde konvansiyonel kültür yanında 16S rRNA-temelli mikrobiyota incelemeleri kullanılabilmektedir (9). Küçük yaşlardaki hastalarda nazofaringeal sürüntü örnekleri, daha büyük yaşlarda balgam örneklerinde saptanabileceği gibi BAL örneklerinde de mikrobiyolojik olarak saptanabilir.

Tedavi

Tedavinin amacı *H. influenzae'yı* eradike etmek ve kronik enfeksiyonu önlemektir. Ancak bu bakterinin eradike edilmesinin faydalı olduğuna dair ve kullanılması gereken antibiyotik rejimine dair çalışmalar yoktur ve farklı uygulamalar bulunmaktadır (2). KF'li olgulardan alınan *H. influenzae* örneklerinde direnç gösterilen en sık ajan TM-SMX olmuştur (10).

İlk izolasyon

- KF'te solunum yollarında ilk kez *H. influenzae* ürediğinde, hastanın klinik durumu iyi ise 2 hafta oral amoksisilin-klavulonik asit önerilmektedir ; bu ilaç azitromisin ya da klaritromisin ile kombine edilebilir (11). İlk basamak tedaviye yanıt vermeyenlerde sefiksim ile tedavi kullanılabilir.
- Alevlenme kliniği ile başvuran bir çocukta intravenöz antibiyotiklere başvurulabilir. 14 günlük Seftazidim + Amikasin ya da Tobramisin ya da daha önce kullanılmadıysa amoksisilin klavulonik asit önerilebilir (11,12).

Yeniden üreme

- Yeniden üreme ilk üremeden itibaren 6 aydan kısa sürede ise: 2 hafta boyunca oral amoksisilin- klavulonik asit
- Yeniden üreme ilk üremeden itibaren 6 aydan uzun sürede ise: ilk izolasyon gibi tedavi
- Bundan sonra, 6 ay içinde tekrar üreme olursa: 14-28 gün boyunca klaritromisin (dirençli olmadığı varsayılarak) önerilir (11,12).

Kronik enfeksiyon

H. influenzae ile kronik enfeksiyon nadir görülen bir durumdur.

- Bir yılda ikiden fazla *H.influenzae* üremesi olursa, kanıtlar daha az güvenli olsa da ko-amoksiklav profilaksisi öneren rehberler vardır (11).
- Bu olgularda, anti-inflamatuar etkileri de göz önüne alınarak azitromisin gibi makrolid tedavisi öneren yayınlar bulunmakla birlikte, KF hastalarında uzun süreli kullanılan azitromisinin, *SA* ve *H. influenzae*'da makrolid direncine yol açabileceği akılda tutulmalıdır (11,12).
- Sefalosporinlerin uzun süreli proflaksi amacıyla kullanımı, *Pseudomonas* üremesine yol açabileceği endişesi nedeniyle uzun süreli profilaksi için kullanılmamalıdır.

Pratik noktalar

- Kistik Fibrozis'te *H. influenzae* izole edildiğinde, amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim aksetil, azitromisin, klaritromisin tedavide etkin antibiyotiklerdir.
- Ağır pulmoner alevlenmeler dışında genellikle oral antibiyotikler ile tedavi edilirler.
- Tedavi süresi alevlenmenin ağırlığına göre genellikle 2-4 haftadır.

Kaynaklar

1. Manos J. Current and emerging therapies to combat cystic fibrosis lung infections. Microorganisms 2021; 9: 1874.
2. Antibiotic Treatment for cystic fibrosis. Third edition. May 2009 https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-11/Anitbiotic%20Treatment.pdf
3. Mésinèle J, Ruffin M, Guillot L, Boëlle PY, Corvol H. Airway infections as a risk factor for Pseudomonas aeruginosa acquisition and chronic colonisation in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2023;22:901-908.
4. Breuer O, Schultz A, Turkovic L, et al. Prevalence of Lower Airway Infections in Young Children with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200:590-599.
5. Hulme KM, Linnane B, McNally P. Lower Airway Infection in Preschool Children with Cystic Fibrosis: An International Comparison. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:748-750.
6. Psoter KJ, De Roos AJ, Wakefield J, Mayer JD, Rosenfeld M. Seasonality of acquisition of respiratory bacterial pathogens in young children with cystic fibrosis. BMC Infect Dis. 2017;17:411.
7. Saliu F, Rizzo G, Bragonzi A, C, et al. Chronic infection by nontypeable Haemophilus influenzae fuels airway inflammation. ERJ Open Res. 2021;7:00614-2020.
8. Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, et al. Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:1111-6.
9. Kristensen M, de Koff EM, Chu ML,et al. 16S rRNA-Based Microbiota Profiling Assists Conventional Culture Analysis of Airway Samples from Pediatric Cystic Fibrosis Patients. Microbiol Spectr. 2023;1:e0405722.
10. Fluit AC, Bayjanov JR, Benaissa-Trouw BJ,et al. Whole-genome analysis of Haemophilus influenzae strains isolated from persons with cystic fibrosis. J Med Microbiol. 2022;71.
11. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital. 8th Edition. 2020.
12. Ciuca IM, Dediu M, Popin D,et al. Antibiotherapy in Children with Cystic Fibrosis-An Extensive Review. Children (Basel). 2022;9:1258.

4.3.c. *Pseudomonas aeruginosa*

Kistik fibroziste (KF) *Pseudomonas aeruginosa (PA)* enfeksiyonun tedavisi 2 başlık altında toplanmaktadır:

1. İlk kez *PA* üremesinde eradikasyon tedavisi
2. Kronik *PA* enfeksiyonu tedavisi

KF'te *PA* enfeksiyonu ve tedavisi ile ilgili terimler (1,2)

- Kolonizasyon: İnflamatuar cevap olmadan *PA'nın* üst ya da alt solunum yollarında varlığı
- Enfeksiyon: İnflamatuar cevap ile birlikte *PA'nın* üst ya da alt solunum yollarında varlığı
- *PA'nın* hiç üretememesi ("Never infected with *PA*"): kültürlerde hiç *PA* üretememiş olması
- *PA'dan* temizlenmiş olması ("Free of *PA*"): Daha önceden *PA* ile kolonize olup, son 1 yılda alınan kültürlerde (yılda 4 kültür) hiç *PA* üretememesi
- İntermitan enfeksiyon: Son 1 yılda alınan solunum yolu kültürlerinin (yılda 4 kültür) %50'sinden azında *PA* üremesi
- Kronik enfeksiyon: Son 1 yılda alınan solunum yolu kültürlerinin (yılda 4 kültür) %50'sinden çoğunda *PA* üremesi
- Eradikasyon: Antibiyotik tedavisini takiben alınan solunum yolu kültürlerinde ile *PA*'nın üretememesi
- Eradikasyon başarısızlığı: Antibiyotik tedavisini takiben alınan solunum yolu kültürlerinde *PA'nın* üremesi
- Rekürrens/reenfeksiyon: Başarılı bir eradikasyon tedavisinden sonra alınan solunum yolu kültüründe *PA'nın* üremeyip, bir süre sonra alınan kültürde tekrar *PA'nın* üremesi

İlk kez *PA* üremesinde eradikasyon tedavisi

KF hastalarında solunum yollarında ilk kez *PA* ürediği zaman mutlaka tedavi edilmelidir; eğer tedavi edilmezse kronik *PA* enfeksiyonu ortaya çıkmakta, bu durum da hastanın solunum fonksiyonlarının bozulmasına, beslenme durumunun kötüleşmesine, daha çok akut pulmoner alevlenme geçirmesine ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır (1,2). KF'te solunum yolu örneklerinde ilk kez *PA* ürediği zaman, eradikasyon için çeşitli merkezlerde ve rehberlerde önerilen tedavi seçenekleri aşağıda belirtilmiştir:

I. Altmış randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği Cochrane derlemesinde *PA* eradikasyon tedavisi için nebulize antibiyotiklerin (tek başına ya da oral antibiyotik ile) faydalı olduğu, bu tedavilerle iki yıla kadar eradikasyonun başarılı olabileceği, ancak bu tedavilerin mortalite, morbidite, hayat kalitesi üzerine etkileri ile ilgili yeterli kanıt olmadığı, intravenöz antibiyotiklerin etkisi ile ilgili randomize kontrollü çalışma olmadığı, sonuçta bu çalışma ile hangi rejimin kullanılması gerektiğini söyleyecek yeterli kanıt olmadığı saptanmıştır (3).

II. Avrupa KF derneğinin 2018 yılı önerilerinde (4):
   - İlk *PA* enfeksiyonun mutlaka tedavi edilmesi,
   - Tedaviye, pozitif test elde edildikten sonra 4 haftadan geç olmayacak şeklide başlanması gerektiği,
   - Hangi tedavi rejiminin üstün olduğu bilinmediği, ancak

     Tobramisin inhalasyon solüsyonu 28 gün,

     ya da

     İnhale kolistin + oral siprofloksisinin 3 ay kullanılabileceği,
   - Tedavi sonrası kültür kontrolünün gerekli olduğu belirtilmiştir.

III. ABD KF Derneği'nin önerisi: Tobramisin inhalasyon solüsyonunun 28 gün kullanılmasıdır (5).

IV. İngiltere CF Trust Derneği'nin önerisi (6):
   - İlk seçenek: inhale kolistin + oral ciprofloksasinin 3 ay kullanımı,
   - Kolistini tolere edemeyenlerde veya erken dönemde *PA* tekrar ürerse: Tobramisin inhalasyon solüsyonu + oral ciprofloksasinin 3 ay kullanılması,
   - Hastada akut alevlenme bulguları varsa 2 hafta iv antibiyotik kullanılması şeklinde olmuştur.

V. İngiltere Royal Brompton Hastanesi KF rehberinin önerisi (1):

- İlk seçenek: 3 hafta oral siprofloksasin (hasta iyi değilse damardan ikili tedavi) + 1 ay Tobramisin inhalasyon solüsyonu
- Eğer hasta iyi değilse ya da 1 yaşından küçükse, damardan antibiyotik verilebilir.
- Üreyen mukoid *PA* ise:

  3 hafta oral siprofloksasin + 3 ay inhale antibiyotik (birer ay olacak şekilde sırayla: tobramisin/ kolistin/ tobramisin)
- İlk eradikasyon tedavisi bittikten 1-2 hafta sonra spontan ya da indükte balgam kültürü alınmalı, ve
- Eğer hasta semptomatik olduğu halde balgam kültürü negatif ise, indükte balgam ya da BAL alınmalı (Eradikasyonun kanıtlanması için için boğaz sürüntüsü (cough swab) alınmamalı güvenilir olmadığı için).
- Eradikasyon tedavisinden sonra, potansiyel enfeksiyon kaynağı olabilecekleri için diş fırçaları değiştirilmeli
- Eğer yine *PA* ürerse: 3 hafta oral siproflokasin + 3 ay inhale antibiyotik (birer ay olacak şekilde sırayla: tobramisin/kolistin/tobramisin),
- Bu tedavinin de bitiminde eğer yine *PA* ürerse: 2 hafta damardan antibiyotik + inhale antibiyotik (aztreonam) verilmelidir.

Türk Toraks Derneği Çocuk Göğüs Hastalıkları Çalışma Grubu olarak önerimiz aşağıdaki gibidir:

a. İlk kez PA ürediği sırada hastanın semptomu yoksa:

- 1 ay Tobramisin inhalasyon solusyonu,

ya da

- 3 hafta oral siproflokasin + 1 ay Tobramisin inhalasyon solusyonu

b. İlk kez PA ürediği sırada hastada akut pulmoner alevlenme bulguları varsa veya hasta 1 yaşından küçük ise:

- İki hafta iv antibiyotik önerilir.

c. Eradikasyon başarısızlığı: KF'te anti-pseudomonal eradikasyon tedavisi her zaman başarılı olmayabilir. Bunu nedenlerinin arasında tedavinin geç başlanması, hastanın uyumunun iyi olmaması, bakteriye ait faktörler, hızlı reenfeksiyon (örneğin sinüslerde enfeksiyon olması nedeniyle alt solunum yollarının tekrar enfekte olması) ve kültür negatifliğinin her zaman mikroorganizmanın olmadığını göstermemesi sayılabilir. Eradikasyon tedavisi sonrası, 1-2 hafta sonra alınan solunum yolu kültürlerinde yeniden *PA* üremesi olan eradikasyon başarısızlığı durumunda :

- 3 hafta oral siprofloksasin ya da 2 hafta damardan antibiyotik + 3 ay inhale antibiyotik (kolistin ya da birer ay olacak şekilde sırayla: tobramisin/kolistin/ tobramisin) önerilir.

d. İkinci kez eradikasyon başarısızlığı: İlk eradikasyon başarısızlığı tedavisi sonrası alınan spontan ya da indükte balgam kültüründe yine *PA* ürerse:

- 2 hafta iv antibiyotik, ve

  +

- Nebulize antibiyotik devam edilmesi ya da başlanması önerilir

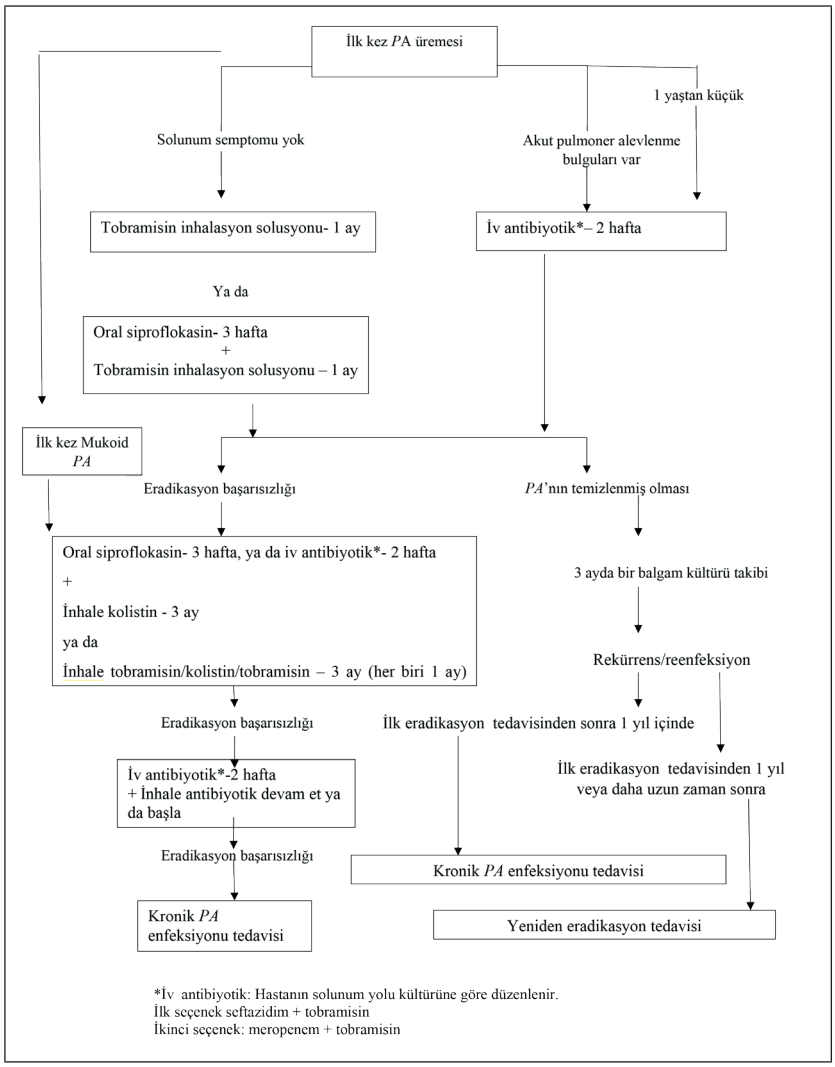
e. Bu tedavi sonucunda da *PA* eradike olmazsa kronik *PA* enfeksiyonu tedavisine geçilir.

f. Rekürrens/reenfeksiyon durumunda, yani, eradikasyon tedavisinden sonra kültürler negatif ise, ancak 6 ay ve daha uzun bir zaman sonra sonrası tekrar kültürlerde *PA* ürerse, bu durum yeni bir üreme gibi kabul edilip yeniden eradikasyon tedavisi uygulanır (1).

Ülkemiz için önerilen ilk kez *PA* üremesinde eradikasyon tedavisi Şekil 1' de gösterilmiştir.

Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu tedavisi

Kronik *PA* enfeksiyonu, solunum fonksiyonlarında hızlı düşüşe, respiratuar morbiditeye ve mortaliteye yol açar. Bu nedenle, kronik *PA* enfeksiyonu olan hastalar, akciğerlerdeki bakteri yükünü azaltarak inflamasyonu azaltmak ve solunum fonksiyonlarındaki bozulmayı önlemek amacıyla mutlaka anti-pseudomonal antibiyotiklerle düzenli bir şekilde tedavi edilmelidir. Bunun için en sık



Şekil 1. Ülkemiz için önerilen ilk kez PA üremesinde eradikasyon tedavisi

inhale antibiyotikler kullanılmaktadır. Çeşitli merkezlerde ve rehberlerde kronik *PA* enfeksiyonu için önerilen tedavi seçenekleri aşağıda belirtilmiştir:

I. Bu konuda yapılan Cochrane derlemesinde inhale antibiyotiklerin akciğer fonksiyonlarına ve alevlenme hızına etkili olduğu, en iyi kanıtın tobramisin ile mevcut olduğu, ancak bu tedavinin hayat kalitesi, beslenme ve hayat süresine etkisi bilinmediği vurgulanmıştır (7).

II. Avrupa KF derneğinin 2018 yılı önerilerinde uzun süreli inhale antibiyotik tedavisi önerilmektedir (4).

III. ABD KF Derneği, kronik *PA* olan 6 yaş ve üzerindeki hafif ve orta- ağır hastalıkta Tobramisin inhalasyon solüsyonunun ya da inhale aztreonam solusyonunun kronik kullanımını önermektedir (8). Aynı dernek, 2-5 yaş arasındaki çocuklarda da kronik inhale anti-pseudomonal antibiyotik tedavisini önermektedir (9).

IV. İngiltere CF Trust Derneği, ilk tedavi seçeneği olarak inhale kolistini, kolistini tolere edilemezse ya da başarısız olursa Tobramisin inhalasyon solüsyonun kronik kullanımını önermektedir (6).

V. İngiltere Royal Brompton Hastanesi KF rehberinin önerisi (1):

- İlk seçenek: inhale kolistin uzun süre
- İkinci seçenek: Belirgin solunum semptomu olan ve inhale kolistine rağmen solunum fonksiyonlarında kötüleşme devam eden veya yılda birden fazla damardan antibiyotik ihtiyacı olan hastalarda:

  inhale kolistin ve inhale tobramisinin dönüşümlü kullanımı
- Üçünü seçenek: 6 yaşından büyük çocuklarda, solunum fonksiyonlarında halen kötüleşme varsa, yani yılda %2'den fazla düşüş ya da yılda ikiden fazla damardan antibiyotik ihtiyacı varsa:

  inhale aztreonam lizin – inhale kolistinin dönüşümlü, ya da

  inhale aztreonam lizin – inhale tobramisin dönüşümlü kullanımı

VI. Türk Toraks Derneği Çocuk Göğüs Hastalıkları Çalışma Grubu olarak önerimiz aşağıdaki gibidir:

a. İlk seçenek: Kültürde üreyen *PA'nın* direnç paternine göre:

- Tobramisin inhalasyon solusyonu uzun süreli kullanımı

  ya da
- İnhale kolistinin uzun süreli kullanımı

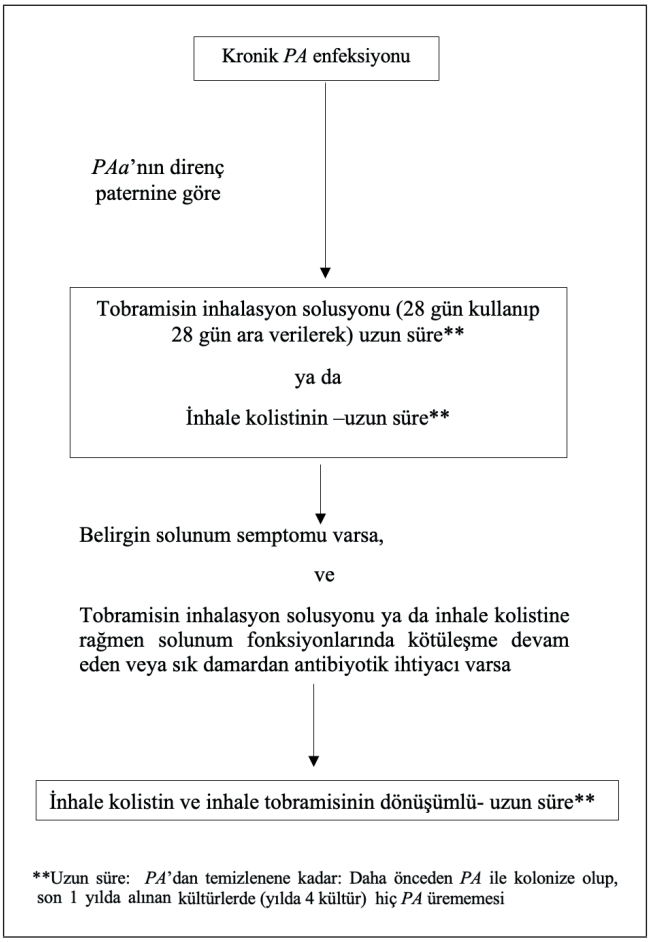
b. İkinci seçenek: Belirgin solunum semptomu olan ve tek Tobramisin inhalasyon solusyonu ya da inhale kolistine rağmen solunum fonksiyonlarında kötüleşme devam eden veya sık damardan antibiyotik ihtiyacı olan hastalarda:

- inhale kolistin ve inhale tobramisinin dönüşümlü kullanımı

Ülkemiz için önerilen kronik *PA* enfeksiyonu tedavisi Şekil 2'de gösterilmiştir.

Pratik noktalar

- KF solunum yollarında ilk kez *PA* ürediği zaman mutlaka tedavi edilmelidir.
- İlk kez *PA* ürediği sırada hastanın semptomu yoksa, "1 ay tobramisin inhalasyon solusyonu", ya da "3 hafta oral siproflokasin + 1 ay tobramisin inhalasyon solusyonu" ile tedavi edilmelidir.
- İlk kez *PA* ürediği sırada hastada akut pulmoner alevlenme bulguları varsa veya hasta 1 yaşından küçük ise iki hafta damardan antibiyotik önerilir.
- İlk eradikasyon tedavisi bittikten 1-2 hafta sonra, mutlaka, spontan ya da indükte balgam kültürü alınmalı, eğer yeniden *PA* üremesi tespit edilirse yeniden eradikasyon tedavisi verilmelidir.
- Eradikasyon tedavileri tekrarlandığında başarısızlık olursa, kronik *PA* enfeksiyonu tedavisine geçilmelidir.



Şekil 2. Ülkemiz için önerilen kronik PA enfeksiyonu tedavisi

- Kronik *PA* enfeksiyonu mutlaka anti-pseudomonal antibiyotiklerle düzenli bir şekilde tedavi edilmelidir.
- Kronik *PA* enfeksiyonu tedavisinde, kültürde üreyen *PA*'nın direnç paternine göre, tobramisin inhalasyon solusyonu ya da inhale kolistinin uzun süreli kullanımı önerilmelidir.
- Kronik *PA* enfeksiyonu tedavisinde, belirgin solunum semptomu olan ve tek tobramisin inhalasyon solusyonu ya da inhale kolistine rağmen solunum fonksiyonlarında kötüleşme devam eden veya sık damardan antibiyotik ihtiyacı olan hastalarda ise inhale kolistin ve inhale tobramisinin dönüşümlü kullanımı önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis, Royal Brompton Hospital, 2023. https://www.rbht.nhs.uk/childrencf
2. Döring G, Flume P, Heijerman H, et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. Journal of Cystic Fibrosis 2012; 11: 461-79.
3. Hewer SCL, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 25; 4(4): CD004197.
4. Castellani C, Duff A, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17: 153-78.
5. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. Ann Am Thorac Soc 2014; 11:1640-50.
6. Antibiotic Treatment for cystic fibrosis. Third edition. May 2009 https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-11/Anitbiotic%20Treatment.pdf
7. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH.Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No: CD001021.
8. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Apr 1;187(7):680-9.
9. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. Pediatrics 2016 ; 137: e20151784.

4.3.d Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (*MRSA*)

Epidemiyoloji

Kistik fibrozis hastalarında *MRSA* enfeksiyonlarının sıklığı giderek artmaktadır (%2.6-24), bu artışın en önemli nedeninin bu hasta grubunda sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler olduğu düşünülmektedir (1).

Enfeksiyonun Klinik Sonuçları *ve* Tanı

Kistik Fibrozis'li hastalarda solunum yolu örneklerinde *MRSA*; İlk üremeye (asemptomatik veya semptomatik), akut alevlenme bulgularına veya kronik kolonizasyon tablolarına yol açabilmektedir (1,2).

Kistik Fibrozis'li hastada son bir yıl içerisinde solunum yolu örneklerinden alınan kültürlerin yarısından fazlasında *MRSA* üremesi durumu kronik kolonizasyon olarak kabul edilir (2,3). *MRSA* kronik kolonizasyona neden olarak hem hastalarda akut akciğer alevlenmelerinin sayı ve ağırlığını artırıp hastane yatışlarını artırdığı, hem de solunum fonksiyonlarını kötüleştirerek prognoz üzerine kötü etkisi olduğu uzun zamandır bilinmektedir (2-5).

Tedavi Prensipleri

Rehberlerde solunum yolu örneklerinden ilk *MRSA* üremesinde ve/veya *MRSA* kronik kolonizasyonunda etkenin eradike edilmesi gerekliliği ile ilgili farklı öneriler vardır (2,4,5);

- "The UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Working Group" 2008'de yayımladığı *MRSA* enfeksiyon tedavisi ile ilgili ilk rehberde solunum yolu örneklerinden hem ilk *MRSA* üremesinde hasta asemptomatik olsa bile hem de MRSA kronik kolonizasyonunda etkenin eredike edilmesi gerekliliği belirtilmiştir (2).
- Ardından 2018'te yayımlanan "Cystic Fibrosis Care Guidelines Specific to New Acquisition of Pulmonary Bacteria Specific Best Practice Recommendations" başlıklı rehberde (3); kliniği stabil olan KF'li hastalarda solunum yolu örneklerinde ilk *MRSA* üremesinin tedavi gerektiren bir durum olmayabileceği, çünkü

hastaların yaklaşık yarısında bir ay içerisinde spontan kültür negatifliği saptandığı bu nedenle tekrarlayan kültürlerin alınması, üreme devam ederse *MRSA* eradikasyon tedavisinin düşünülmesi önerilmektedir. *MRSA* kronik kolonizasyonununda ise eradikasyon tedavisinin randomize geniş çaplı kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle başarılı olduğunun net olarak söylenemeyeceği, ancak yine de önerilebileceği belirtilmektedir.

- 2022'de yayımlanan Cochrane sistemik derlemesinde; 135 KF'li çocuk ve erişkin hastada yapılan *MRSA* eradikasyon tedavisi uygulamaları ve başarısıyla ilgili 3 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir ancak derlemede hastaların semptomatik olup olmadığı belirtilmemektedir; eradikasyon rejimi verilen hastalarda tedavi verilmeyen hastalara göre 1. ayda kültür negatifliğinin daha fazla oranda saptandığı, ancak 3. ve 6. aylarda iki grup arasında solunum yolu kültürlerinde *MRSA* kültür negatifliği oranları arasında farkın kalmadığı saptanmıştır. Dahası, eradikasyon tedavisinin uzun dönemde akciğer fonksiyonlarını iyileştirici ya da mortaliteyi azaltıcı etkisi de belirgin değildir. Yani KF'li hastalarda *MRSA*'nın erken eradikasyonunun olumlu klinik sonuçlara yol açtığı ile ilgili yeterli kanıtlar yoktur.
- 2020 ve 2023'de yayımlanan Royal Brompton Hastanesi Pediatrik KF Rehberlerinde (4,6); *MRSA*'nın ilk izolasyonunda (semptomatik olsun veya olmasın) eradike edilmesi gerektiği, kronik MRSA enfeksiyonun tedavisinin ise hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak ve hastane enfeksiyon politikasına göre karar verilmesi önerilmektedir.

MRSA Eradikasyon Tedavisi

En az 2 hafta boyunca ikili oral antibiyotik (TM-SMX ve Rifampisin, 14-21 günlük tedavi) + hastanın topikal tedavisi (nazal, oral, cilt dezenfeksiyonu) + 3 haftalık çevresel dekontaminasyonundan oluşur. Hastaya uygulanan sistemik antibiyotik tedavisi kadar, hastanın kendisinin eşyaları ve yakın çevresinde yaşayanların eşyalarının da dekontaminasyonu gereklidir. Ev içi ortamda sıklıkla kapı kolları, yatak ve yastıklar, kıyafetler, halılar, banyo tuvaletler, havlular, klavye ve TV kumandaları MRSA için önemli kaynaklardır (Tablo 1) (2-5).

Modülatör tedavi alan hastalarda *MRSA* eradikasyonu için güvenli ilaç etkileşimleri açısından ilk tercih edilecek ilaç; 2 hafta süreyle Linezolid tedavisidir; ikinci seçenek tedavi ise Fusidik asit veya TM-SMX + Rifampisin kombinasyonudur ki bu kombinasyon verilecekse hepatotoksisite riskine dikkat edilmelidir (6).

Metisilin dirençli Staphylococcus Aureus, KF'li hastaya birlikte yaşadığı kişilerden de bulaşabilir ancak yapılan çalışmalarda aile bireylerine eradikasyon tedavisi verilmesinin KF'li hastanın *MRSA* eradikasyon başarısında etkili olmadığı gösterilmiştir. O nedenle, çevresel dekontaminasyon uygulamaları dışında evdeki bireylere lokal ya da sistemik olarak eradikasyon tedavisi uygulanması önerilmez. Çevresel dekontaminasyon yeterlidir (2-5). *MRSA* eradikasyonu için önerilen oral sistemik nebülize antibiyotik, topikal tedaviler ve dozları ile çevre dekontaminasyonu önerileri Tablo 1'de verilmiştir.

Yukarıda bahsedilen geleneksel konvansiyonel tedaviler fayda etmezse, dirençli vakalarda inhale vankomisin veya oral linezolid tedavileri önerilebilir (Tablo 1) (2-5).

Linezolidin (Oxazolidinone) oral ve iv formları vardır ancak oral biyoyararlanımı %100 olduğu için iv kullanım gerekliliği çok nadirdir. Oral linezolid tedavisi genellikle başlangıçta 14 gün önerilir, 4 haftaya kadar uzatılabilir. Sitopeni yapabileceğinden kullanıldığı sürece haftalık hemogram takibi, 28 günden uzun süreli kullanımında ise optik nöropatiye neden olabileceğinden başlangıçta ve sonrasında iki ayda bir göz muayenesi yapılmalıdır ve görme bozukluğu gelişme riskine karşı hasta tedavi süresinden bağımsız olarak uyarılmalıdır. Uzun süre kullanımda tedaviye 100 mg/gün pyridoxine (vitamin B6) eklenmesi sitopeni riksini azaltmaktadır (2,3). Uzun süreli bulantı ve kusması olan çocuklarda linezolid kullanımının laktik asidoz yapıcı etkisi göz önünde bulundurularak kan gazı tetkiki istenmelidir (6).

Ağır klinik bulguları olan, iv tedavi gereken hastalarda *MRSA* tedavisinde vankomisin veya teikoplanin tedavisi uygundur (2-7).

Tablo 1. MRSA eradikasyonu için önerilen oral sistemik nebülize antibiyotik, topikal tedaviler ve dozları ile çevre dekontaminasyonu önerileri (2,3).

Rejim	Öneriler
Oral Antibiyotikler	Oral TM-SMX + Rifampisin (14-21 gün) • TM/SMX*: - Çocuklar <40 kg: 10-15 mg/kg/gün TM, 2 dozda po. - Erişkinler: TM 320 mg & SMX 1600 mg, 2 dozda po. • Rifampisin: - Çocuklar <40 kg: 10-20 mg/kg/gün. - Erişkinler: 300 mg, 2 dozda po. *TM-SMX intoleransı olan 8 yaşından büyük çocuklarda minocycline 100 mg, 2 dozda po kullanılabilir.
Nazal dekontaminasyon	Nazal mupirocin krem, 5 gün.
Cilt dekontaminasyonu	Chlorhexidinli mendillerle tüm vücut temizliği, 5 gün.
Oral dekontaminasyon	%0.12'lik Chlorhexidine gluconate oral gargara solüsyonu, günde 2 defa, 2 hafta.
Çevresel dekontaminasyon	3 hafta boyunca; Haftalık olarak yatak örtülerinin ve havluların 60 derecede yıkanması, Düzenli olarak yukarıda bahsedilen yüzey alanlarının chlorhexidinli mendil, %2-4'lük chlorhexidinli sabun veya H2O2 (hydrogen peroxide) sprey ile silinerek temizlenmesi, Hastanın havayolu temizleme cihazlarının daha özenli temizliğinden oluşur.
Nebülize Vancomycin	<6 yaş: 125 mg nebülize, günde 3 defa (inh salbutamol sonrası), 5 gün. ≥6 yaş: 250 mg nebülize, günde 3 defa (inh salbutamol sonrası), 5 gün.
Linezolid	<12 yaş: 30 mg/kg/gün (max 600 mg) po, günde 3 defa, 14 gün. ≥12 yaş: Günde 2 defa 600 mg po, 14 gün.

Solunum yolu örneklerinden (balgam, öksürdükten sonra boğaz sürüntüsü veya BAL) en az 1 hafta arayla alınan 3 kültürde altı ay boyunca *MRSA* üremesi olmazsa (son negatif kültür ile ilk negatif kültür arasında en az altı ay olmalıdır) eradikasyon başarılı kabul edilir (2,3).

MRSA için proflaktik antibiyotik tedavisi önerilmemektedir (2-5).

Pratik Noktalar

Hem yukarıdaki rehberlerin önerileri doğrultusunda hem de klinik pratik deneyimlerimizle, TTD önerileri aşağıdaki gibidir:

- KF hastalarında solunum örneklerinde ilk *MRSA* üremesi akciğer alevlenmesi tablosuna yol açmışsa hemen eradikasyon tedavisi uygulanır.
- Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ilk *MRSA* üremesi semptomatik değilse eradikasyon tedavisi verilmesi açısından yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle 14 gün-1 ay sonra kültürün tekrar edilmesini ve yeniden üreme durumunda eradikasyon tedavisi uygulanması önerilir.
- *MRSA* ile kronik kolonizasyon varlığında eradikasyon tedavisi için hastaya göre karar verilmesi; MRSA kronik enfeksiyonuna bağlı olarak hastanın solunum sistemi bulgularında kötüleşme olduğu düşünülüyorsa eradikasyon tedavisi verilmesini önerilir.
- *MRSA* eradikasyon tedavisi: En az 2 hafta boyunca oral TM-SMX + Rifampisin + hastanın topikal tedavisi (nazal, oral, cilt dezenfeksiyonu) + 3 haftalık çevresel dekontaminasyonu ile yapılır.
- Bu konvansiyonel tedaviler fayda etmezse, dirençli vakalarda inhale vankomisin veya oral linezolid tedavileri önerilebilir.
- Modülatör tedavi alan hastalarda *MRSA* eradikasyonu için güvenli ilaç etkileşimleri açısından ilk tercih edilecek ilaç 2 hafta süreyle oral Linezolid tedavisidir.

- Ağır klinik bulguları olan, intravenöz tedavi gereken hastalarda *MRSA* eradikasyon tedavisinde vankomisin veya teikoplanin tedavisi uygundur.
- Solunum yolu örneklerinden en az 1 hafta arayla alınan 3 kültürde altı ay boyunca *MRSA* üremesi olmazsa (son negatif kültür ile ilk negatif kültür arasında en az altı ay olmalıdır) eradikasyon başarılı kabul edilir.
- *MRSA* kronik kolonizasyonunda uzun süreli inhale antibiyotik tedavisi önerilmemektedir.
- *MRSA* için proflaktik antibiyotik tedavisi önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Muhlebach MS. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in cystic fibrosis: how should it be managed? Curr Opin Pulm Med 2017; 23: 1-7.
2. The UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Working Group. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Working Group 2018; 1-18.
3. Waters I, Wilcox VP, Chilvers M, Young A, et al: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). In: Cystic Fibrosis Care Guidelines Specific to New Acquisition of Pulmonary Bacteria Specific Best Practice Recommendations; 2018: 8-10.
4. Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). In: Dr Ian Balfour-Lynn, ed. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis; 8th ed. 2020: 73-74, 203-9.
5. Dayasiri K, Hull J, Rao S. NICE guidance on diagnosis and management of cystic fibrosis. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2021;106: 31-4.
6. Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). In: Dr Ian Balfour-Lynn, ed. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis; 9th ed. 2023: 76-78.
7. Lo DK, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of MRSA in people with CF. Cochrane Database Syst Rev 2022; 13(12): CD009650.

4.3.e. *Burkholderia cepacia* komplex

Burkholderia cepacia komplex özellikle KF hastalarında görülen önemli solunum yolu patojenlerindendir. *B. cepacia* komplex genomovar adı verilen 23 farklı türden oluşmaktadır ve bunlardan 9 tanesinin insanlarda enfeksiyon yaptığı tespit edilmiştir. KF hastalarında saptanan *B. cepacia* komplex suçlarının %85-97'si *B. cenocepacia* (genomovar III) ve *B. multivorans*'dır (genomovar II) (1).

Epidemiyoloji

Sıklığı ülkeden ülkeye farklılıklar gösterse de Kanada'da KF hastalarıda %5, ABD'de %3 oranında saptanmaktadır (2,3). İngiltere'de ise KF hastalarında 2012 yılında %2,5 oranında tespit edilirken 2018 yılında bu oran %5'e çıkmıştır (4).

Klinik

En önemli klinik bulgu bazı kişilerde görülen ve "Cepacia sendromu" olarak bilinen tablodur. Cepacia sendromu lökositoz, yüksek inflamatuvar parametreler, septisemi ve ölümle sonuçlanan hızlı ilerleyici pnömoni tablosudur ve genelde etken *B. cenocepacia*'dır (5,6). Bazı kişilerde *B. cepacia* enfeksiyonu geçicidir ve bazılarında da progresyon göstermeden kronik enfeksiyona neden olabilmektedir (4,6). Özellikle *B. cenocepacia* kolonizasyonu olan kişilerde akciğer nakli sonrası ölüm riski artmıştır (7,8). Bu mikroroganizma ile oluşan akciğer enfeksiyonları KF'li hastalarda SFT'lerindekötüleşme ve daha erken yaşta ölüm ile ilişkilidir (4). En önemli özelliklerinden bir tanesi de hastane içinde ve dışında kişiden kişiye bulaşma özelliği göstermesidir (9,10).

Tanı

B*urkholderia. cepacia*'yı izole etmek zordur. Kültür için özel vasatlar kullanılmalıdır. Özel vasatlar haricinde ekildiği zaman *Alcaligenes xylosoxidans* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi gram negatif bakteriler ile karışabilir. Moleküler seviyede de dikkatli inceleme yapılmalıdır. Buna rağmen yanlış negatif ve pozitif sonuçlar görülebilir (11).

Tedavi

Burkholderia cepacia komplex kişiden kişiye bulaşma özelliği taşıdığı için korunmada en önemli faktör KF merkezlerinde bu kişilerin izole edilmesi ve diğer hastalar ile temasının önlenmesi gibi basit enfeksiyon önleme tedbirlerine uyulmasıdır (9,10).

Burkholderia cepacia, özellikle *B. cenocepacia* doğal olarak karboksilpenisilinler, I. ve II. kuşak sefalosporinler ve polimiksinlere dirençlidir. İntrensek mekanizmalarla hızla diğer gram negatif etkili antibiyotiklere direnç gelişmektedir (12). Bu nedenle *B. cenocepacia* tedavisinde (hem akut akciğer alevlenmelerinin hem de kronik kolonizasyon tedavisinde) etkili olabilecek standart tedavi rejimi bulunmamaktadır. Tedavide invitro ve invivo hassasiyet testlerindeki farklılıklar, tedavi süresi ve tek ya da kombine ilaç kullanımı gibi hâlen cevaplanmamış sorunlar bulunmaktadır. Genelde başlangıçta TM-SMX kullanımı önerilmektedir. Bu ilacın kullanılamadığı durumlarda ceftazidime, meropenem veya piperacillin tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir (13-15).

Pratik noktalar

- *B. cepacia* KF'te kötü prognozla ilişkilidir.
- En önemli klinik bulgu bazı kişilerde görülen ve "Cepacia sendromu" olarak bilinen tablodur.
- *B. cepacia*'yı izole etmek zordur ve kültür için özel vasatlar kullanılmalıdır.
- Standart tedavi rejimi bulunmamaktadır.
- Çoklu antibiyotik direncinden dolayı tedavide ampirik tedaviden ziyade kültür antibiyogram sonuçlarına göre düzenleme yapmak uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Drevinek P, Mahenthiralingam E. Burkholderia cenocepacia in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. Clinical Microbiology and Infection 2010;16 :821–30.
2. 2017 Annual Report - The Candian Cystic Fibrosis Registry. Cystic Fibrosis Canada. Available at: http://www.cysticfibrosis.ca/cf-care/cf-registry/. 2017
3. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2016 annual data report. Cystic Fibrosis Foundation; Bethesda, MD, USA; 2016.
4. UK CF Trust. Annual Data Report 2018. UK CF Registry 2019.
5. Isles A, Maclusky I, Corey M, et al. Pseudomonas cepacia infection in cystic fibrosis: an emerging problem. J Pediatr 1984;104:206-10
6. Zlosnik JEA, Costa PS, Brant R, , et al. Mucoid and nonmucoid Burkholderia cepacia complex bacteria in cystic fibrosis infections. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011;183(1):67–72.
7. De Soyza A, Morris K, McDowell A, et al. Prevalnece and clonality of Burkholderia cepacia complex genomvars in UK patients with cystic fibrosis referred for lung transplantion. Thorax 2004; 59: 526-528.
8. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with Burkholderia cepacia complex: results from two French centres. Thorax 2008;63(8):732–7.
9. Govan JR, Brown PH, Maddison J, et al. Evidence for transmission of Pseudomonas cepacia by social contact in cystic fibrosis. Lancet 1993;342:15-19.
10. LiPuma JJ, Dasen SE, Nielson DW, Stern RC, Stull TL. Person-to-person transmission of Pseudomonas cepacia between patients with cystic fibrosis. Lancet 1990;336:1094-1096.
11. Jones AM, Dodd ME, Webb AK. Burkholderia cepacia: current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas. Eur Respir J. 2001;17:295-301.
12. Tseng SP, Tsai WC, Liang CY, et al. The contribution of antibiotic resistance mechanisms in clinical Burkholderia cepacia complex isolates: an emphasis on efflux pump activity. PLoS One. 2014 ; 9(8): e104986.
13. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 18;4(4):CD009876.
14. Frost F, Shaw M, Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Dec 10;12:CD013079.
15. Scoffone VC, Chiarelli LR, Trespidi G, Mentasti M, Riccardi G, Buroni S. *Burkholderia cenocepacia* Infections in Cystic Fibrosis Patients: Drug Resistance and Therapeutic Approaches. Front Microbiol. 2017;8:1592.

4.3.f. *Stenotrophomonas maltophilia*

Kistik fibrozisli olgularda yaşam süresinin uzaması çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalarla solunum yolu enfeksiyonu sıklığını artırmıştır (1). *S. maltophilia*

da bu grup arasında yer alan, ilk olarak 1943 yılında tanımlanmış gram negatif, motil bir aerobdur. Virulansı oldukça düşük olan bu mikroorganizma pnömoniden, bakteriyemiye ve endokardite kadar birçok farklı infeksiyon ile ilişkili bulunmuştur (1, 2). Çevrede toprak ve suda bulunabildikleri gibi KF'li hastalar özelinde evde kullanılan nebülizörlerde de saptanabilmesi bu hasta grubunda özellikli değerlendirilmesini gerekli kılar (3).

Virulansı düşük olarak sınıflanan bu mikroorganizmanın, buna karşın birçok virulans etkeni bulunur; ekstraselüler etkenler arasında proteaz, esteraz, lipaz, heparinaz gibi enzimler, hemolizin, sitotoksin ve sideofar oluşumu, hücre ilişkili etkenler arasında lipopolisakkarit, pili, adhezinler ve flagella varlığı bunlar arasında sayılabilir. Virulansı düşük olmasına karşın, bir diğer önemli özelliği çok farklı direnç geliştirme mekanizmaları barındırmasıdır. Özellikle KF'li olgulardan izole edilen suşlarda direnç sıklığının yüksek saptandığı belirtilmektedir (4). Plazmid, traspozon, integron, integron benzeri elemanlar ve biyofilmler aracılığıyla taşınan bu mekanizmalar, beta laktamaz oluşumu, çoklu ilaç direnci efluks pompası, antibiyotik modifiye eden enzim ve azalmış membran geçirgenliğidir (4,5).

Tedavi başlama endikasyonları

Stenotrophomonas maltophilia infeksiyonu KF'li olgularda farklı sonuçlar doğurabilir. Bazı araştırmalar, havayolunda bu mikroorganizmanın saptanmasının pulmoner alevlenme ya da klinik kötüleşme ile ilişkili olmadığını öne sürerken diğer araştırmalar solunum fonksiyon testlerinde hızlı kötüleşme nedeni olduğunu göstermektedir (1,6,7). Çocuk ve erişkin KF'li olgularda yapılan bir araştırmada kronik *S.maltophilia* olan olgulara yıllık FEV1 düşüşünün arttığı gösterilmiştir. Bu düşüşün hem intermitan hem kronik enfeksiyon geliştirenlerde izlenmiş olması önemlidir. Bununla beraber bu olgularda hastaneye yatış sıklığının da *S.maltophilia* infeksiyonunun ortaya çıkışı ile arttığı gözlenmiştir (6). *S.maltophilia* antikoru ölçülen 135 KF'li olguda yapılan bir araştırmada antikor pozitifliği ile solunum fonksiyon testinin bozulması arasında bir ilişki olmadığı ama antikoru pozitif saptanan KF olgularında kültür pozitifliği ve alevlenme riskinin yükseldiği gösterilmiştir (8). Benzer şekilde, yaklaşık 750 KF'li olguda yapılan bir araştırmada persistan *S.maltophilia* enfeksiyonu olan; yani çoğu solunum yolu kültüründe üremesi olan olgularda, özellikle, ilk enfeksiyondan sonra solunum fonksiyon testindeki düşüşün belirgin olduğu bildirilmiştir. Aynı araştırmada, solunum fonksiyon testlerinde bozulmanın, yeni gelişecek *S.maltophilia* enfeksiyonları için bağımsız risk oluşturduğu raporlanmıştır (9). Buna karşın, pulmoner alevlenme sırasında saptanan ve *S.maltophilia* enfeksiyonu olan 52 olguda yapılan araştırmada, antibiyoterapi tedavisi ile olguların solunum fonksiyon testlerinin iyileşmesinde değişiklik olmadığı ve bir sonraki akciğer alevlenmesine kadar geçen süreyi etkilemediği gösterilmiştir (10).

Bu nedenle, tedavi başlama kararı hasta bazlı planlanmalıdır. Özellikle, ilk defa kültürde *S.maltophilia* üreyen olgularda ve akciğer alevlenmesi, solunum fonksiyon testinde bozulma gibi klinik bulgular ile ilişkisi olan olgularda antibiyoterapi başlanmalıdır. Klinik bulgusu ağır olmayan olgularda oral, alevlenme ile ilişkili olduğu düşünülen durumlarda intavenöz tedavi önerilir. Kültür sonucundaki direnç varlığına ve beraber bulunan enfeksiyöz ajanlara göre kombinasyon tedavileri gündeme gelebilir.

Tedavi modaliteleri

Stenotrophomonas maltophilia tedavisinde ilk basamakTM-SMX'dir. Hastanın vücut ağırlığına göre kilogram (kg) başına 15 mg olacak şekilde uygulanması ve günde üç ya da dört kez tekrarlanması önerilir. Buna karşı direnç varsa, levofloksasin, tikarsilin klavulonat/piperasilin tazobaktam ve rifampisin ile birlikte ya da ayrı olarak kolistin kullanımı gündeme gelebilir (Tablo 1) (5) KF'li olgulardan izole edilen *S.maltophilia* suşlarında direnç sıklığının diğer hava yollarına göre daha yüksek olduğu göz önüne alınmalıdır (11). TM-SMX'un, biyofilm oluş-

Tablo 1: KF'li olgularda S. maltophilia tedavisinde kullanılan antibiyotikler (5).

Birinci basamak	İkinci basamak
TM-SMX	Doksisiklin
	Levofloksazin
	Tikarsilin klavulonat
	Kolistin +/- Rifampisin

turmuş *S.maltophila* suşlarının eradikasyonunu doz bağımlı bir şekilde sağladığı gösterilmiştir (12).

Kistik Fibrozis olgularında akut alevlenme sırasında antibiyotik direnci göz önüne alınarak ikili iv antibiyoterapi önerilir. Daha hafif klinik bulguların varlığında, oral TM-SMX, levofloksasin ya da doksisiklin tedavisi yeterli olabilir. KF'de *S.maltophilia* tedavisinde antibiyoterapi akut alevlenme, ilk izolat eradikasyonu ya da kronik supresyon tedavisi için kullanılabilir (1).

Çoklu direnç olan olgularda, yeni beta laktamaz kombinasyonlarından seftazidim-avibaktam kombinasyonunun da etkili olabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Bu kombinasyon beta-laktamazları indüklememesi nedeniyle, seçilmiş olgularda, çoklu direnci olan aerob gram negatif enfeksiyonların tedavisinde gündeme gelmektedir (13). Yeni sefalosporin/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarından biri olan seftolozon/tazobaktamın KF'li olgulardan elde olunan *S.maltophilia* suşlarının %60'ına yakını üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (14).

İnhalasyon yoluyla uygulanan N-asetil sisteinin, KF'li olgulardan izole edilen *S.maltophilia* suşları üzerine antimikrobiyal ve anti-biyofilm etkisi olduğunu gösteren bir araştırmada, bu etkinin doz ve zaman bağımlı olduğu gösterilmiştir (15).

Direnç gelişme mekanizmaları

S. maltophilia farklı mekanizmalarla antibiyoterapi rezistansı geliştirebilir. Beta laktam antibiyotiklere karşı beta laktamaz oluşumu; tetrasiklinlere karşı çoklu ilaç direnci eflüks pompası; florokinolonlara karşı ise eflüks pompası yanında enzimatik modifikasyon, hücre membran değişiklikleri ve hedef modifikasyonu yolları ile direnç ortaya çıkabilir. Tüm stenotrophomonaslar karbapenemlere dirençlidir (5). Direnç geliştirme sıklığı oldukça yüksek olan *S.maltophilia*'nın, KF olgularından izole edilen suşlarında biyofilm oluşumunun daha az olduğu, ama buna karşın çoklu ilaç direncinin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu suşlarda, piperasilin tazobaktam yanında TM-SMX direnci de sık görülmektedir (16).

Kistik Fibrozis olgularından izole edilen çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmaların yıllık %4-14'ünün *S.maltophilia* olduğunu saptayan bir araştırmada olguların en az %7-23'ünde *S. maltophilia* olduğu bildirilmiştir. Yine aynı araştırmada doksisiklinin olguların %80'ini inhibe eden en güçlü ajan olduğu, TM-SMX'ün ise ancak %16 suşta etkili olabildiği saptanmıştır. Benzer şekilde yüksek doz kolistinin de suşların %87'sini inhibe etmede etkili olduğu gösterilmiştir. Zaman içinde direnç gelişiminin de %22 olguda ortaya çıktığı belirtilmiştir. Direnç verisi göz önüne aldındığında TM-SMX ile tikarsilin klavulonat, piperasilin tazobaktan ya da doksisiklin kombinasyonunun ya da siprofloksasin ile tikarsilin klavulonat ya da piperasilin tazobaktan sinerjistik etkisi olacağı gösterilmiştir (17).

Sonuç olarak, KF'li olgular gibi hem çoklu mikroorganizmalarla enfeksiyonun sık olduğu, hem sık antibiyoterapi kullanımının bulunduğu, hem de direnç ve biyofilm oluşumunun yüksek olduğu olgularda *S.maltophilia* enfeksiyonu tedavisinde solunum yolu kültür sonuçları gözetilerek antibiyoterapinin yönetilmesi önem taşımaktadır.

Pratik noktalar

- KF hastalarında, *S. maltophilia* enfeksiyonu pulmoner alevlenme ya da klinik kötüleşme ile ilişkili olabilmektedir.
- Tedavi başlama kararı hasta bazlı planlanmalıdır.
- İlk defa kültürde *S.maltophilia* üremesi, akciğer alevlenmesi, solunum fonksiyon testinde bozulma gibi klinik bulgular ile ilişkilendiriliyorsa antibiyoterapi başlanmalıdır.
- Klinik bulgusu ağır olmayan olgularda oral, alevlenme ile ilişkili olduğu düşünülen durumlarda intavenöz tedavi önerilir.
- Direnç ve biyofilm oluşumu sık olabileceği için, *S.maltophilia* enfeksiyonu tedavisinde solunum yolu kültür sonuçları gözetilerek antibiyoterapi yönetilmelidir.

Kaynaklar

1. Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for Stenotrophomonas maltophilia in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2020;18:3. CD009249.

2. Brooke JS. Stenotrophomonas maltophilia: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 2012;25:2-41.
3. Denton M, Rajgopal A, Mooney L, et al. Stenotrophomonas maltophilia contamination of nebulizers used to deliver aerosolized therapy to inpatients with cystic fibrosis. J Hosp Infect 2003;55:180-3.
4. Trifonova A, Strateva T. Stenotrophomonas maltophilia - a low-grade pathogen with numerous virulence factors. Infect Dis (Lond) 2019;51:168-78.
5. Abbott IJ, Peleg AY. Stenotrophomonas, Achromobacter, and nonmelioid Burkholderia species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. Semin Respir Crit Care Med 2015;36:99-110.
6. Barsky EE, Williams KA, Priebe GP, Sawicki GS. Incident Stenotrophomonas maltophilia infection and lung function decline in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2017; 52: 1276-82.
7. Marchac V, Equi A, Le Bihan-Benjamin C, et al. Case-control study of Stenotrophomonas maltophilia acquisition in cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2004;23:98-102.
8. Wettlaufer J, Klingel M, Yau Y, et al. Longitudinal study of Stenotrophomonas maltophilia antibody levels and outcomes in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2017;16:58-63.
9. Stanojevic S, Ratjen F, Stephens D, et al. Factors influencing the acquisition of Stenotrophomonas maltophilia infection in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2013;12:575-83.
10. Waters V, Atenafu EG, Lu A, et al. Chronic Stenotrophomonas maltophilia infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2013;12:482-6.
11. Cantón R, Valdezate S, Vindel A, et al. Antimicrobial susceptibility profile of molecular typed cystic fibrosis Stenotrophomonas maltophilia isolates and differences with noncystic fibrosis isolates. Pediatr Pulmonol 2003;35:99-107.
12. Biočanin M, Madi H, Vasiljević Z, et al. Temperature, pH and Trimethoprim-Sulfamethoxazole Are Potent Inhibitors of Biofilm Formation by Stenotrophomonas maltophilia Clinical Isolates. Pol J Microbiol 2017;66:433-8.
13. Moriceau C, Eveillard M, Lemarié C, et al. Stenotrophomonas maltophilia susceptibility to ceftazidime-avibactam combination versus ceftazidime alone. Med Mal Infect 2020;50:305-7.
14. Gramegna A, Millar BC, Blasi F, et al. In vitro antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam against Pseudomonas aeruginosa and other non-fermenting Gram-negative bacteria in adults with cystic fibrosis. J Glob Antimicrob Resist 2018;14:224-7.
15. Pollini S, Di Pilato V, Landini G, et al. In vitro activity of N-acetylcysteine against Stenotrophomonas maltophilia and Burkholderia cepacia complex grown in planktonic phase and biofilm PLoS One. 2018;13:e0203941.
16. Pompilio A, Savini V, Fiscarelli E, et al. Clonal Diversity, Biofilm Formation, and Antimicrobial Resistance among Stenotrophomonas maltophilia Strains from Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Patients. Antibiotics (Basel) 2020;9:15.
17. San Gabriel P, Zhou J, Tabibi S, et al. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of Stenotrophomonas maltophilia isolates from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:168-71.

4.3.g. Achromobacter xylosoxidans

Achromobacter xylosoxidans, klinik örneklerden nadiren izole edilen aerob, nonfermentatif, oksidaz ve katalaz pozitif, üreaz ve indol negatif, tek polar flageli ile çok yavaş hareket eden gram negatif bir çomaktır (1-5). Bu mikroorganizma öncelikli olarak KF'li kişilerin solunum yollarından izole edilmekle birlikte, altta yatan hastalığı olanlarda çok çeşitli enfeksiyonlara neden olabilir. Alkol kullanan, diyabeti olan, kortikosteroid tedavisi alan, malinitesi olan, uzun süre hastanede kalan ve birçok kez cerrahi girişim uygulanan hastalarda enfeksiyon etkeni olarak görüldüğü bildirilmiştir (6). Bununla birlikte çeşitli nozokomiyal enfeksiyonların (sepsis, yara enfeksiyonu, otit, menenjit) etkeninin de *A. xylosoxidans* olduğu bildirilmiştir (7).

Günümüzde *Achromobacter* cinsi, çoğu son on yılda karakterize edilen, resmi olarak belirlenmiş 19 türden oluşmaktadır (8). Dünya çapında, *A. xylosoxidans*, KF'li kişilerden elde edilenler de dahil olmak üzere klinik örneklerden elde edilen en yaygın türdür.

Achromobacter xylosoxidans Fransa KF kayıtlarında, son 20 yıl boyunca raporlanan kolonize hastalardaki verilere göre, KF'te artan önemli patojenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Amerikan KF kayıtlarında da benzer olarak artış eğilimleri rapor edilmiştir (9).

Farklı KF merkezlerindeki hastalarda *A. xylosoxidans* kolonizasyonu %3 ile %30 arasında değişmektedir (10,11). Günümüze kadar yapılan çalışmalar *A. xylosoxidans* kolonizasyonunun klinik etkisini tam olarak bilinmese de *A. xylosoxidans*'ın daha şiddetli akciğer hastalığının bir belirteci olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir (12-15). *A. xylosoxidans* ile enfekte hastalarda, *PA*'nın neden olduğu ile benzer bir inflamasyon seviyesinin indüklendiği gösterilmiştir (12).

Achromobacter türleri birçok antibiyotiğe (örneğin, çoğu sefalosporin, aztreonam ve aminoglikozid) doğal olarak dirençlidirler ve karbapenemlere karşı giderek daha fazla direnç kazanmaktadırlar**.** Diğer yeni antibiyotikler arasında sefiderokol ve eravasiklin, sınırlı sayıda hasta için kurtarma tedavisi olarak kullanılır.

Konak yatkınlığı ve klinik spektrum

Achromobacter türleri daha çok kronik solunum yolu patojenleri olarak KF'li kişilerden elde edilir (16-18). KF hastalarında sık alevlenmelere ve akciğer nakli sonrası ciddi enfeksiyonlara neden olabilir (19).

Tedavi

Achromobacter xylosoxidans'ın hava yolu antimikrobiyal peptidlerine *PA*'dan daha dirençli olduğu gösterilmiştir (19,20). Direnç mekanizmaları edinerek bazal direnç seviyelerini artırabilen, ÇİD mikroorganizmalardır.

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde en yaygın olarak kullanılan antibiyotikler göz önüne alındığında, seftazidim dışındaki çoğu sefalosporine dirençlidir. Çok ilaca dirençli *A. xylosoxidans* enfeksiyonlarını tedavi etmek için mevcut antibiyotikler bu nedenle sınırlıdır. *A. xylosoxidans* için en etkili ajanlar TM-SMX, minosiklin, meropenem veya imipenem, piperasilin-tazobaktam, seftazidim ve/veya kloramfenikoldür (20-24). Tedavide antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları ile karar verilmelidir.

Nadir görülmesi, *PA* gibi daha fazla patojenik mikroorganizmalarla birlikte bulunması ve yeterince anlaşılmamış klinik özellikler nedeni ile tedavi etkinliğinin hasta sonuçları üzerinde değerlendirilmesi güç hâle gelmektedir.

KF'te *Achromobacter* enfeksiyonları için standart tedavi protokolleri yoktur ve tedavi genellikle sistemik ve/veya inhale antibiyotiklerden oluşur. İnhale antibiyotiklerin eklenmesi, tek başına sistemik tedaviye kıyasla bir miktar fayda sağlayabilir, ancak kanıtlar az sayıda hastayla yapılan gözlemsel çalışmalardan gelmektedir.

Danimarka'da yapılan bir çalışmada, aktif sistemik tedaviye inhale antibiyotiklerin (yani seftazidim, kolistin ve tobramisin) eklenmesi ile, 17 hastanın 10'unda (%59) 3 yıl sonra *Achromobacter* eradikasyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir (25). Ancak *Achromobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde inhale antibiyotiklerin ve farklı sistemik antibiyotiklerin etkisini değerlendirmek için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (25). Bu nedenle, *Achromobacter* solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi, enfeksiyon şiddeti, enfeksiyon sıklığı, hastanın bu etkene yönelik kullandığı antibiyotikler ve in vitro antibiyotik duyarlılığı dahil olmak üzere çeşitli faktörleri hesaba katarak vaka bazında değerlendirilmelidir.

Achromobacter enfeksiyonlarında seftazidim, piperasilin-tazobaktam, karbapenemler ve TM-SMX ile olumlu klinik sonuçlar gözlenmiştir (26). Beta-laktam MİK'leri yüksek olan suşlar için TM-SMX, tetrasiklinler, florokinolonlar veya kolistin gibi aktif bir beta-laktam olmayan antibiyotik ile kombine edilebilir ancak bu öneri ile ilgili kanıtlar zayıftır (27). Güncel rehberlerde tedavi, öneri düzeyinde yer almaktadır (Tablo 1) (28).

Tablo 1: Royal Brompton Hastanesinde uygulanan KF'li hastalarda A. xylosoxidans tedavi önerileri (28).

- İlk izolasyonda eradikasyon planlanır: Hastanın kliniği kötü ise iv tedavi planlanmalı.
- İv tedavi olarak yüksek doz iv TM-SMX (*Pneumocystis jiroveci* tedavi dozu) da düşünülebilir.
- İntravenöz tedavi verilirse, ardından 3 ay boyunca nebulize kolistin ve oral antibiyotik (*Achromobacter*'in hassas olduğu) önerilir.
- Hastanın kliniği iyi ise 1 ay oral amoksisislin klavulonat ve 3 ay nebulize kolistin önerilir. Oral tedavi seçenekleri, hassasiyete göre TM-SMX ve minosklindir.
- Kronik enfeksiyon varsa, uzun süreli nebulize kolistin önerilir. Bu tedaviye alternatif olarak nebulize meropenem kullanılabilir.

Pratik noktalar

- *Achromobacter xylosoxidans* kolonizasyonunun klinik etkisini tam olarak bilinmese de *A. xylosoxidans* daha şiddetli akciğer hastalığının bir belirteci olarak kabul edilmektedir.
- İlk kez saptandığında eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır.
- Eradikasyon tedavisinde hastanın klinik durumuna göre iki hafta süresince oral veya iv antibiyotik verilmelidir. Her iki tedavi yöntemine de 3 ay nebulize kolistin tedavisi ile devam edilmelidir.

Kaynaklar

1. Valenza, G, Tappe, D, Turnwald, D, Frosch, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2008;7: 123-7.
2. Parkins, M.D, Floto, RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2015; 14: 293-304.
3. Bhagirath A, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, et al. Cystic fibrosis lung environment and Pseudomonas aeruginosa infection. BMC Pulm Med 2016; 16: 174.
4. Bergey DH, Harrison FC, Breed RS, Hammer BW, Huntoon FM. Bergey's manual of determinative bacteriology,Williams & Wilkins, 1923; vol 1.
5. Mc Gann KA, Provencher M, Hoegg C. *A. xylosoxidans* bacteriemia. Infect Control Hosp Epidemiol 1990; 11: 539-41.
6. Igra-Siegman Y, Chmel H, Cobbs C. Clinical and laboratory characteristics of Achromobacter xylosoxidans infection. J Clin Microbiol 1980; 11: 141-5.
7. Puthucheary SD, Ngeow YF. Infections with Achromobacter xylosoxidans. Singapore Med J 1986; 27: 58-62.
8. Boon N, Vandamme P. Achromobacter veterisilvae sp. nov. from a mixed hydrogen-oxidizing bacteria enrichment reactor for microbial protein production. Int J Syst Evol Microbiol 2019; 70: 530-6.
9. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report. Available online: https://www.cff.org/Research/ Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.Pdf (accessed on 20 February 2021).
10. De Baets F, Schelstraete P, Van daele S, et al. Achromobacter xylosoxidans in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. J Cyst Fibros 2007; 6: 75-8.
11. Raso T, Bianco O, Grosso B, et al. Achromobacter xylosoxidans respiratory tract infections in cystic fibrosis patients. APMIS 2008;116: 837-41.
12. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, et al. Inflammation in Achromobacter xylosoxidans infected cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2010; 9: 51-8.
13. Lambiase A, Catania MR, del Pezzo M, et al. Achromobacter xylosoxidans respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 30: 973-80.
14. Edwards B, Greysson-Wong, J, Somayaji R, et al. Prevalence and outcomes of Achromobacter species infections in adults with cystic fibrosis: A North American Cohort Study. J Clin Microbiol 2017, 55: 2074-85.
15. Tetart M, Wallet F, Kyheng M, et al. Impact of Achromobacter xylosoxidans isolation on the respiratory function of adult patients with cystic fibrosis. ERJ Open Res 2019; 5: 00051-2019.
16. Spilker T, Vandamme P, Lipuma JJ. A multilocus sequence typing scheme implies population structure and reveals several putative novel Achromobacter species. J Clin Microbiol 2012; 50: 3010-5.
17. Ridderberg W, Bendstrup KE, Olesen HV, et al. Marked increase in incidence of *Achromobacter xylosoxidans* infections caused by sporadic acquisition from the environment. J Cyst Fibros 2011; 10: 466-9.
18. Warner NC, Bartelt L, Lachiewicz A, et al. Cefiderocol for the treatment of *Achromobacter xylosoxidans* infections in two lung transplant patients with cystic fibrosis. Open Forum Infect Dis 2019;6(Suppl 2): S326-7.
19. Liu C, Guo J, Yan W, et al. Hospital acquired pneumonia due to *Achromobacter xylosoxidans* in the elderly: a single-center retrospective study in Beijing. J Infect Dev Ctries 2017; 11: 10-8.
20. Menetrey Q, Sorlin P, Jumas-Bilak E, et al. Achromobacter xylosoxidans and Stenotrophomonas maltophilia: emerging pathogens well-armed for life in the cystic fibrosis patients' lung. Genes (Basel) 2021;12: 610.
21. Amoureux L, Sauge J, Sarret B, et al. MucoMicrobes Group. Study of 109 Achromobacter spp. isolates from 9 French CF centres reveals the circulation of a multiresistant clone of A. xylosoxidans belonging to ST137. J Cyst Fibros 2019; 18: 804-7.
22. Díez-Aguilar M, Ekkelenkamp M, Morosini M, et al. Antimicrobial susceptibility of non-fermenting Gram-negative pathogens isolated from cystic fibrosis patients. Int J Antimicrob Agents 2019; 53: 84-8.
23. Okoliegbe I, Hijazi K, Cooper K, , et al. Longitudinal surveillance and combination antimicrobial susceptibility testing of multidrug-resistant Achromobacter species from cystic fibrosis patients. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64:e01467-20.
24. Isler B, Kidd T, Stewart A, et al. Achromobacter infections and treatment options. Antimicrob. Agents Chemother 2020; 64:1025-20.
25. Somayaji R, Stanojevic S, Tullis D, et al. Clinical outcomes associated with *Achromobacter* species infection in patients with cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2017; 14: 1412-8.
26. Wang M, Ridderberg W, Hansen CR, et al. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of Achromobacter in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2013; 12: 638-43.
27. Ramos JM, Fernandez-Roblas R, Garcia-Ruiz P, Soriano F. Meningitis caused by *Alcaligenes* (*Achromobacter*) *xylosoxidans* associated with epidural catheter. Infection 1995; 23:395-6.
28. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 2023. www.rbht.nhs.uk/childrencf

4.4. Viral Enfeksiyonlar

Solunum yolu virüsleri, soğuk algınlığı, bronşiolit, krup, pnömoni gibi hastalıkların sık görülen etkenlerindendir (1). Genellikle hafif klinik bulgulara yol açtıkları bilinse de, altta yatan kronik hastalığı olan bireylerde hayatı tehdit eden enfeksiyonlara da neden olabilirler (1,2). KF hastalığında tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ve kronik süreçte ortaya çıkan akciğer hasarı, morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir (1). Her ne kadar bakterilerin hava yolu hasarının oluşumunda önemli bir rol oynadığı bilinse de, son yıllarda yapılan araştırmalar virüslerin de bakterilere benzer etkilere yol açtığını ortaya koymuştur. KF hastalarında viral solunum yolu enfeksiyonlarının prevalansı çeşitli kaynaklarda %5-%68 oranında bildirilmiştir (3).

Patogenez

Kistik Fibrozis transmembran regülatör proteinindeki defekt sonucu ortaya çıkan inflamasyon, virüslerin solunum yolundaki eliminasyonunun azalmasına ve epitelde kalıcı bir takım hasara yol açmasına zemin hazırlar (1,4).

Sağlıklı kişilerin solunum yolu epitelinde viral enfeksiyon sırasında aktive olan TLR'ler ve retinoik asit ile indüklenebilir gen-1 (RIG-1) reseptörleri virüs RNA'sına bağlanır. Bu durum, proinflamatuar genlerin transkripsiyonunu ve IFN, IL gibi antiviral sitokinlerin üretimini tetikleyen NFkB gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Sonuçta birçok epitel hücresinde eksprese edilen interlökin ve IFN virüslerin solunum yollarından uzaklaştırılmasını sağlar (4).

Kistik Fibrozis'li hastaların solunum yollarında ise NFkB yolağının tam olarak fonksiyon gösterememesi nedeniyle antiviral sitokinler salgılanamaz ve virüsler solunum yolu epitelinden uzaklaştırılamaz. Ek olarak apoptozisin azalması ve oligoadelinat sentaz 1 yolağının bozulması inflamasyonun ve solunum yollarındaki hasarın daha artmasına neden olur. Böyle bir ortamda virüs daha hızlı çoğalabilme ve havayolunda çeşitli klinik etkilerle sonuçlanan değişikliklere yol açabilme imkânı elde eder (5,6).

Klinik

Virüslerin KF hastalarında çok farklı klinik etkileri bulunmaktadır. Hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan, hastaneye yatışa neden olacak kadar ciddi pulmoner alevlenmelere neden olurlar. Yapılan çalışmalar, hastanede yatan hastaların %28-50'sinde solunum yollarında virüslerin etken olarak saptandığını ve bu etkenlerin hastaneye yatış süresinin uzamasına neden olmalarının yanı sıra bir sonraki pulmoner alevlenmenin de daha kısa sürede ortaya çıktığını göstermiştir (7,8).

Kistik Fibrozis hastalarında viral enfeksiyonların klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak ayırt edici özelliklerini belirlemeye yönelik az sayıda çalışma yapılmıştır. En sık görülen klinik bulgular ateş, rinore, boğaz ağrısı, öksürük ve balgam miktarında artış olarak sıralanabilir. Erişkin KF'lerde yapılan bazı çalışmalarda virüslerin daha fazla solunum semptomlarına yol açtığı gösterilse de çocuklarda semptomların viral enfeksiyonu öngörmede yararlı olmadığı kanaatine varılmıştır (1,6). Fizik muayenede tüm solunum yolu patojenlerinde görüldüğü gibi takipne, çekilme, göğüs ağrısı ya da yeni gelişen patolojik solunum sesleri duyulabilir. Solunum yolu viral enfeksiyonlarında diğer mikrobiyolojik etkenlerden farklı olarak hipoksi çok daha belirgin olup önemli bir ayırt edici özelliktir. Beyaz küre, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve radyolojik skorlamalar viral enfeksiyonlarda yüksek saptanmakla birlikte bu parametreler viral veya bakteriyel ayrımının yapılmasında yararlı değildir. Virüslerin KF hastalarında solunum fonksiyonları üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Pulmoner alevlenme sırasında özellikle de FEV1'de düşmeye neden oldukları çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak virüslerin solunum fonksiyonlarındaki bu etkisine rağmen akciğer hastalığının progresyonuna etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir (6,7).

Viral etkenler

Mevsim ve aşılama durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte KF'te sık görülen patojenler rinovirüs, influenza A ve B, RSV, adenovirüs, parainfluenza, bokavirüs, metapnömovirüs ve koronavirüs olarak sıralanabilir.

Rinovirüs, KF'li hastalarda en sık görülen ve en ağır klinik tabloya yol açan solunum yolu virüsü olup, sıklığı %39-69 arasındadır (7). Etkenin en önemli etkisi solunum fonksiyonları üzerinedir. Rinovirüse bağlı pulmoner alevlenmelerde FEV1'de azalmanın yanında, alevlenme sonrasında da hastaların bazal FEV1 değerlerine ulaşamadığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda Rinovirüs C'nin daha ağır enfeksiyona yol açtığı bildirilmiştir (8,9). KF hastalarında Rinovirüs'e bağlı viral yük, KF olamayanlara göre daha fazla olduğundan pulmoner alevlenmeler sırasında ortaya çıkan klinik bulgular da daha ağır gözlenmektedir. Ek olarak KF'te rinovirüs solunum yollarında uzun süre kalabilir ve kronik taşıyıcılığa neden olabilir. Ancak bu durumun defektif KFTR proteinin neden olduğu inflamasyona ve hastalığın progresyonuna olan katkısı henüz tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır (9).

Kistik Fibrozis hastalarında bir diğer sık görülen viral etken İnfluenza virüsüdür. Prevalansı erişkin KF'li hasta grubunda %13,8 olarak bildirilmiştir. Aşılama oranına ve mevsime göre sıklığı değişkenlik gösterir. Rinovirüs'e benzer şekilde akut pulmoner alevlenmelere, solunum fonksiyonlarında azalmaya ve hastaneye yatışa neden olurlar (7,8).

Respiratuvar sinsityal virüs , infantlarda bronşiyolitin en sık görülen etkeni olup, esas olarak hava yolu lümeninin apikal tarafındaki silyalı ve silyalı olmayan epitel hücrelerini enfekte eder. KF hastalarında RSV, özellikle çocuklarda bozulmuş akciğer fonksiyonu, artmış morbidite ile ilişkilidir. Prevalansı KF'li infantlarda %35'e ulaşabilir, ancak erişkinlerinde %5'in altındadır. KF'de, RSV enfeksiyonu hava yolu epitelinde kalıcı hasara yol açarak daha erken *PA* kolonizasyonu ile ilişkili bulunmuştur (1,6).

SARS-CoV-2 tüm dünyada olduğu gibi KF hastalarında alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. Her ne kadar pandeminin başında KF hastalarının enfeksiyonu daha hafif geçirdiğine dair görüş hâkim olsa da günümüzde artık bu hasta grubunda da SARS-CoV-2'nin ciddi solunum semptomlarına ve hastaneye yatışa neden olduğu anlaşılmıştır. Son verilere göre hastalığın KF'te insidansı 2,7/1000 olarak bildirilmiştir (10). Özellikle akciğer transplantasyonu yapılmış KF hastalarında hastanede yatış ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10).

Virüslerin solunum yollarındaki direkt etkileri dışında, akciğer mikrobiyotasında değişime neden olarak dolaylı yoldan da havayolu epitelinde hasara yol açtıkları bilinmektedir. Mikrobiyotadaki değişim, başta *H.s influenzae* ve *PA* olmak üzere bakteriyel enfeksiyon riskinin artması ile sonuçlanır (11). İn vitro çalışmalar, özellikle RSV ve İnfluenza virüslerinin, *PA*'nın insan hava yolu hücrelerine yapışma oranını ve nötrofilik hava yolu inflamasyonunu artırdığını göstermiştir (12). Bu bilgilere ek olarak rinovirüs ve RSV, demir metabolizmasını etkileyerek *PA*'nın biyofilm tabakası oluşturmasını kolaylaştırmaktadır (11).

Solunum yollarında virüslerin tespit edilmesi:

Kistik Fibrozis hastalarında virüslerin mikrobiyolojik tespiti tanı için kullanılan örneğin kalitesi ile doğrudan ilişkilidir. Örnek alma şeklinin, virüs için ideal test çeşidinin ve örneğin laboratuvara nakil yönteminin iyi bilinmesi gerekmektedir (1,6). Alt solunum yollarında bakteriyel etkenlerin tespiti için balgam iyi bir örnek olmasına rağmen virüslerin tespiti amacıyla ideal bir numune olduğu konusunda fikir birliği yoktur (6,13).

Çocuklarda üst solunum yollarından alınan nazal yıkama, nazal veya orofarengeal sürüntü örnekleri balgamla kıyaslandığında virüsü tespit etme oranları benzer bulunmuştur. Nazal ve orofarengeal sürüntü ile balgam örneklerinin birlikte çalışılması testin duyarlılığını artırır. Hastanede yatan ve etkenin tespit edilemediği durumlarda BALve bronşiyal fırçalama yöntemleri kullanılabilir (14).

Solunum yolu örneklemesi semptomların başlamasından sonraki ilk 72 saat içinde yapılmalıdır. Alınan örnekler hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırılmalı ve 48 saat içerisinde çalışılmalıdır. Bu süre içinde nakli sağlanamayacak veya çalışılamayacak örnekler ise -70^0 C'de saklanmalı ve kuru buz içinde nakli sağlanmalıdır (14).

Günümüzde virüslerin solunum yollarından tespiti için çok farklı yöntemler kullanılsa da, PZR gibi moleküler yöntemler duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle en yaygın kullanılan yöntem olarak kabul edilmektedir. Hızlı antijen testleri, direkt floresan antikor testi veya hücre kültürü kullanılan diğer testler arasındadır. Hızlı antijen testlerinin duyarlılığı çok düşüktür, özgüllü-

ğü ise kullanılan testlere göre değişmekle birlikte genellikle tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir. Negatif sonuç saptandığında başka bir yöntemle örneğin tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir (13,14).

Tedavi

Viral solunum yolu enfeksiyonları için tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. İnfluenza ve Coronavirüs antiviral tedavilerin mevcut olduğu solunum yolu virüsleridir. İnfluenza A'nın önlenmesinde kullanılan amantadinin orta düzeyde etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir, ancak viral direncin hızla gelişmesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır (1,15). İki nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivir ve zanamivirin ise, influenza tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır ve rutinde kullanılması önerilmektedir. Nöraminidaz inhibitörleri, semptomların başlangıcından sonraki 48 saat içinde kullanıldığında daha etkilidir (15).

Zanamivir günümüzde inhalasyon formu bulunan nöraminidaz inhibitörü olup, yaygın olarak kullanılmamaktadır. Gelecekte nöraminidaz inhibitörleri için endişe verici nokta viral direncin gelişmesidir. KF'li hastalarda oseltamivire dirençli influenza enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir (15).

Uzun etkili bir nöraminidaz inhibitörü olan laninamivir, oseltamivir ile karşılaştırılabilir etkinlik göstermiş olsa da şu anda yaygın olarak mevcut değildir. Peramivir gibi bir intravenöz formülasyon da mevsimsel gripte incelenmiştir, ancak etkinliğini değerlendirmek için daha fazla veri gereklidir (15,16).

SARS-CoV-2'nin tedavisinde çok sayıda çalışmalar yapılmış olsa da bugün hâlâ etkinliği kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır (17,18). Daha önce erişkinler için önerilen ve çocuklarda da çok kısıtlı sayıda hasta için kullanılabileceği yönünde bir görüş bildirilen favipiravirinin, hastalığa bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediği randomize kontrollü çalışmalarda ortaya koyulmuştur. Benzer şekilde lopinavir, ritonavir ve hidroksiklorokinin de koronavirüs tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir (18). Bir başka antiviral olan remdesivir ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda da bu ajanın ağır SARS-CoV-2 hastalarında belirgin bir yararının olmadığına dair kanıtlar mevcuttur (18). Ülkemizde de yürürlüğe giren molnupiravirin ise hafif-orta seyirli enfeksiyonlarda riskli (≥65 yaş ve immünsüpresif) erişkin hasta grubunda kullanılması önerilmektedir (19). Ancak etkinliği ile ilgili daha detaylı çalışmalara gerek vardır.

Çinko tedavisinin solunum yolu virüslerine karşı etkin olduğuna dair birtakım çalışmalar bulunsa da randomize kontrollü çalışmalar bulunmadığından rutinde kullanımı önerilmemektedir (16).

Makrolid grubu antibiyotiklerden azitromisinin interferon aracılığı ile antiviral etkinliğine sahip olduğu gösterilse de rutinde kullanımı ile ilgili daha kapsamlı verilere ihtiyaç vardır (16). Başka bir antiviral olan inhale IFN-β'nın KF hastalarda etkin olduğuna dair henüz veri bulunmamaktadır (20).

Korunma

Virüsler, damlacık yoluyla veya kirli yüzeyler, malzemeler ve esas olarak eller aracılığı ile dolaylı temas yoluyla bulaşabilir. Bu nedenle, solunum virüslerinin yayılmasını önlemek, hasta bakımında en önemli öncelik olmalıdır. Solunum temasının azaltılması ve etkili el hijyeninin sağlanması, viral enfeksiyonların bulaşmasını sınırlamada etkili yöntemdir (21).

Kistik Fibrozis hastalarıyla temas hâlinde olan tüm kişiler titizlikle koruyucu önlemlere uymalıdır. Klasik hijyen önlemlerinin yanı sıra, solunum damlacıklarına karşı önlemler (maske), temas önlemleri (eldiven), nebülizatörlerin sistematik dezenfeksiyonu, hastaların hastane koşullarındaki izolasyonu bulaşmanın önündeki diğer engellerdir (21,22).

Günümüzde viral enfeksiyonları önlemeye yardımcı olacak farmakolojik yöntemler mevcuttur. Palivizumab, bronkopulmoner displazili bebeklerde RSV enfeksiyonunun önlenmesinde etkili olan bir monoklonal antikordur. Fakat KF'li bebeklerde palivizumabın net bir etkisi saptanmadığı için kullanımı rutinde önerilmemektedir (22,23).

Aşılama virüsten korunmada en etkili yöntemdir. Günümüzde viral solunum yolu patojenleri arasında yalnızca influenza ve SARS-CoV-2'ye karşı aşı bulunmakta-

dır. İnfluenza aşıları, o yıldaki grip mevsiminde hastalığa neden olacağı tahmin edilen grip suşlarına karşı koruma sağlamak amacıyla her yıl formüle edilmektedir. Günümüzde inaktive suşları içeren ve canlı atenüe aşı olmak üzere iki tip influenza aşısı bulunmaktadır (24).

Ülkemizde SARS-CoV-2'ye karşı etkili olduğu gösterilmiş mRNA ve inaktive olmak üzere yerli ve yabancı aşılar mevcuttur. Aşıların özellikle ağır enfeksiyonlara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (17,19). Kalıcı bağışıklığa neden olmadığından aynı İnfluenza aşısı gibi tekrarlayan dozlara ihtiyaç duyulmaktadır (19).

Pratik noktalar

- Solunum yolu virüsleri, KF hastalığında tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ve kronik süreçte ortaya çıkan akciğer hasarı, morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenleridir.
- Viral enfeksiyonlar, hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan, hastaneye yatışa neden olacak kadar ciddi pulmoner alevlenmelere neden olurlar.
- Mevsim ve aşılama durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte KF'te sık görülen patojenler rinovirüs, influenza A ve B,RSV), adenovirüs, parainfluenza, bokavirüs, metapnömovirüs ve koronavirüs olarak sıralanabilir.
- Viral solunum yolu enfeksiyonları için tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır.
- KF'te viral hastalıklardan korunmaya, aşı ve diğer koruyucu önlemler dahil olmak üzere, önem verilmelidir.

Kaynaklar

1. Flight WG, John AM. The diagnosis and management of respiratory viral infections in cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med 2017; 11: 221-7.
2. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1618-23.
3. Hizal M, Yalcin E, Alp A, et al. Respiratory viruses: What is their role in acute exacerbations in children with cystic fibrosis? Pediatr Pulmonol 2020; 55: 1646-52.
4. Colasurdo GN, Fullmer JJ, Elidemir O, et al. Respiratory syncytial virus infection in a murine model of cystic fibrosis. J Med Virol 2006; 78: 651-8 .
5. Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR, Harmsen AG. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary vel- ocity and clearance of Streptococcus pneumoniae. Am J Respir Cell Mol Biol 2010; 42: 5).0-60.
6. Billard L, Le Berre R, Pilorge L, et al. Viruses in cystic fibrosis patients' airways**.** Crit Rev Microbiol 2017; 43: 690-708.
7. Etherington C, Naseer R, Conway SP, et al. The role of respiratory viruses in adult patients with cystic fibrosis receiving intravenous antibiotics for a pulmonary exacerbation. J Cyst Fibros 2014; 13: 49-55.
8. Flight WG, Bright-Thomas RJ, Tilston P, et al. Incidence and clinical impact of respiratory viruses in adults with cystic fibrosis. Thorax 2014; 69: 247-53.
9. De Almeida MB, Zerbinati RM, Tateno AF, et al. Rhinovirus C and respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis. Emerg Infect Dis 2010; 16: 996-9.
10. Naehrlich L, Orenti A, Dunlevy F, et al. Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020. J Cyst Fibros 2021; 20: 566-77.
11. Van Ewijk BE, Van der Zalm MM, Wolfs TF, et al. Prevalence and impact of respiratory viral infections in young children with cystic fibrosis: prospective cohort study. Pediatrics 2008; 122: 1171-6.
12. Xu W, Zheng S, Goggans TM, et al. Cystic fibrosis and normal human airway epithelial cell response to influenza a viral infection. J Interferon Cytokine Res 2006; 26: 609-27.
13. She RC, Taggart EW, Ruegner R, et al. Identifying respiratory viruses in nasal mucus from children. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 970-2.
14. Pierce VM, Elkan M, Leet M, et al. Comparison of the Idaho Technology FilmArray system to real-time PCR fordetection of respiratory pathogens in children. J Clin Microbiol 2012; 50: 364-71.
15. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. BMJ 2009; 339: 5106.
16. Watanabe A, Chang SC, et al. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of Influenza: a double-blind, randomized, noninferiority clinical trial. Clinical Infectious Diseases 2010; 51: 1167-75.
17. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at https://www. covid19treatmentguidelines.nih.gov.
18. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. MOVe-OUT Study Group. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med 2021; 16: NEJMoa2116044.

19. TC. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. Şubat 2022, Ankara.
20. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. Eur Respir J. 2010; 36: 646-54.
21. Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). Lancet 2003; 361: 1519-20.
22. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35: 1-67.
23. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 7: CD007743.
24. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012; 12: 36-44.

4.5. Non-Tüberküloz Mikobakteri Enfeksiyonu Tedavisi

Non-Tüberküloz Mikobakteri, atipik mikobakteriler olarak da bilinen, *Mycobacterium tuberculosis complex* ve *Mycobacterium leprae* dışındaki mikobakteri türlerini tanımlamaktadır (1). NTM'ler toprak, arıtılmamış sular, çiğ süt, hayvanlar gibi çevresel kaynaklardan elde edilirler (2, 3). NTM, KF gibi yapısal akciğer hastalığı, immün yetmezliği, özofageal motilite bozukluklar, aspirasyonu olan hastalarda kronik akciğer enfeksiyonuna neden olabilir (2, 3). Mikroorganizmanın insandan insana ya da hayvandan insana geçişi gösterilememekle birlikte KF hastalarında bazı türlerinin insandan insana bulaşma şüphesi bulunmaktadır (4). Son yıllarda KF hastalarında NTM enfeksiyonlarının insidansı ve prevalansı mikrobiyolojik yöntem ve tekniklerin gelişmesi, klinisyenlerin farkındalığının artması ile artış göstermiştir (5, 6).

KF hastalarında en sık görülen NTM'ler MAC (*M. avium*, *M. intracellulare* ve *M. chimaera)* ve MABSC (M. *abscessus, M.massiliense* ve M. *bolletii)*'dir (7).

Non-Tüberküloz mikobakteri enfeksiyonunun klinik seyri geçici, kendi kendine düzelen enfeksiyondan, klinikte önemli derecede kötüleşmeye yol açabilen morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen enfeksiyona kadar farklı düzeyde olabilir (8). NTM tedavisinin uzun süreli olması, en az üç veya daha fazla antibiyotik kullanımını gerektirmesi, tedaviye yanıtın değişken olması, ilaçların yan etkileri gibi faktörler göz önünde bulundurulduğunda tedaviye karar verme ve süresini belirlemek oldukça zorlayıcıdır (9).

Kistik Fibrozis popülasyonunda artan NTM enfeksiyon yükü, tanı koymadaki zorluklar, genel popülasyona göre KF grubunda tedavinin zorluğu, KF hastaları arasında potansiyel bulaş riski ve NTM enfeksiyonunun akciğer nakli adaylığı üzerindeki etkisi nedenleriyle KF hastalarında NTM enfeksiyonlarının önemi artmaktadır.

Epidemiyoloji

Son yıllarda NTM enfeksiyon sıklığı dünya genelinde artış trendindedir. Median NTM saptanma prevalansı 2000'li yıllardan önce %9 iken 2000'li yıllardan sonra bu sıklık %13'lere kadar yükselmiştir (6). Son 25 yılda KF hastalarında NTM saptanma prevalansı %1.8-40.9 arasında değişmektedir (5, 10-16). KF'de gerçek NTM enfeksiyon prevalansını belirlemek zor olsa da, genel popülasyona göre KF hastalarında NTM saptanma sıklığının daha fazla olduğu açıktır (17,18).

NTM enfeksiyonları ile ilgili artan farkındalık, solunum yollarında bakteriyel çoğalmaları engellemek için geliştirilen dekontaminasyon teknikleri, mikobakteri kültür çalışmalarının klinik uygulamalarda bir rutin hâline gelmesi, hastaların ortalama yaşam beklentilerindeki artış, KF hastalarında NTM ilişkili akciğer hastalığı prevalansındaki gerçek artışın nedenleri arasında yer almaktadır (12, 19-26).

KF hastalarında en sık izole edilen iki mikobakteri kompleksinden *MABSC*, M. *abscessus, M.massiliense* ve M. *bolletii*'yi, MAC ise *M. avium*, *M. intracellulare* ve *M. chimaera'* yı içermektedir (7). MABSC hızlı üreme özelliğine sahip olup, daha genç yaştaki hastaları etkilemektedir ve Avrupa'da en sık NTM ilişkili akciğer hastalığı etkenidir (27). Yavaş üreme özelliğine sahip *MAC* Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık NTM enfeksiyon et-

keni olarak bildirilmiş olup, daha çok yetişkin hastalarda saptanmaktadır (20, 21, 27).

Mycobacterium abscessus prevalansı 10-15 yaşları arasında pik yapmakta iken, *MAC* puberte öncesinde nadir saptanmaktadır. *MAC* prevalansı direkt olarak yaş ilişkili olup, görece olarak daha iyi solunum fonksiyonu olan daha sağlıklı görünen KF hastalarında görülmektedir (15, 20, 28).

Mycobacterium avium en sık saptanan *MAC* enfeksiyonudur. *M. intracelulare* ise daha genç yaşlarda görülür ve solunum fonksiyon değerlerinde daha ciddi düşmeye sebep olur (29). *M. abscessus,* adölesan ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir (12).

Mycobacterium avium complex enfeksiyonunun %70 oranlarında iyileştiği ancak bu oranın *M. abscessus* için %15-25 olduğu bilinmektedir (8,12,20,21).

Non-Tüberküloz mikobakterilerin insandan insana ya da hayvandan insana geçişi göstermediği, genelikle çevreden elde edildikleri düşünülmektedir (30-33). Ancak yakın zamanda KF hastalarında yapılan çalışmalarda insandan insana bulaşın da olabileceği desteklenmiştir (34-36). Bu nedenle KF merkezlerindeki günlük enfeksiyon kontrol uygulamalarının yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir.

İlişkili Faktörler

KF'te yapısal akciğer hasarı NTM enfeksiyonları için en önemli riski oluşturmaktadır.

Bacille Calmette–Guérin aşısının rutin yapıldığı ülkelerde NTM enfeksiyon sıklığının hem genel populasyonda hem de KF kohortlarında, BCG aşısının rutin uygulanmadığı ülkelere göre daha az olması, BCG aşısının NTM enfeksiyonları için koruyucu bir faktör olduğunu düşündürmektedir (11, 37-40).

Kistik Fibrozis hastalarının solunum yollarının karmaşık bir mikrobiyomu vardır, ancak hiçbir organizmanın NTM ile enfeksiyona karşı koruyucu veya kolaylaştırıcı olduğu kesin olarak gösterilmemiştir. Ancak KF hastalarında NTM enfeksiyonu ile *Aspergillus* kaynaklı ABPA'nın ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (11, 13, 25, 28, 41-43). Avrupa KF kayıt sistemi verilerinin analizleri, ABPA'nın KF hastalarının solunum yolu örneklerinde NTM izolasyon riskini 2.36 kat artırdığını göstermiştir (43).

Oral steroid kullanımının da NTM enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak, ABPA tedavisinde kullanılması nedeniyle bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmemektedir (41,42).

Solunum yollarında NTM izolasyonu ile yaş arasında güçlü bir ilişki vardır. ABD'de ülke çapında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, NTM prevalansının yaşla birlikte doğrusal olmayan bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir (20). Avrupa KF kayıt sistemi verilerinin analizlerinde de, KF hastalarının NTM edinme riskinin her dekatta %17.5 oranında arttığı gösterilmiştir (43).

Kistik Fibrozis hastalarının kullandığı kronik tedaviler de NTM enfeksiyonu için potansiyel risk faktörleri olarak gösterilmektedir. Kronik makrolid tedavisinin akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği ve pulmoner alevlenmeleri azalttığı bilinmektedir (44,45).) NTM ilişkili akciğer hastalığında azitromisinin tekli kullanılması hem makrolid direnci gelişme riski hem de yetersiz tedavi yanıtı nedeniyle önerilmemektedir (9,46,47). Yapılan çalışmalar kronik makrolid kullanımının NTM enfeksiyon riskini artırdığını düşündürse de, azitromisinin NTM riskini artırdığı ve hastalığa neden olduğu kesin bir şekilde gösterilmemiştir (48,49). ABD CFF hasta kayıt sistemi ile yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında ise uzun süreli azitromisin kullanımının *MAC* ve *M. abscessus* enfeksiyonu edinme riskini azalttığı ve bu etkinin ilacın 5 yıl ve daha fazla kullanılması ile arttığı gösterilmiştir (50). Benzer sonuçların gösterildiği bir çalışmada ayrıca NTM'ye sahip hastalarda makrolid direncinde de artışa yol açmadığı bildirilmiştir (49). Yapılan bir metaanalizde, *S. aureus* ve *S. maltophilia* ile kronik kolonizayonun NTM kazanım riskini artırdığı gösterilmiştir (51).

Tarama ve Tanı

KF hastalarında NTM kazanma riski genel popülasyondan daha yüksek olması sebebiyle, klinik olarak stabil seyreden, semptomu olmayan balgam çıkarabilen hastalarda yıllık veya semptomların gerektirdiği şekilde daha erken tarama yapılması önerilmektedir (9).

Rutin tarama yoluyla etkenin erken saptanması, enfeksiyon kontrol uygulamalarının geliştirilmesini ve daha erken tedaviye başlanmasını sağlayarak; eradikasyon ve hastalığın kontrol altına alınma başarısını artırabilir. Sistematik taramalar ile hasta ve çevresel risk faktörlerinin belirlenmesi, etkenlerin mikrobiyolojik trendleri ve virülans faktörlerinin belirlenmesine yardımcı olacaktır (52). Tarama için ABD CFF ve ECFS önerileri Tablo 1'de özetlenmiştir (9).

ABD CFF ve ECSF, orofarengeal sürüntü ile taramayı önermemekle birlikte, son zamanlarda fizyoterapi veya hipertonik salin ile indüklenen balgam ve orofarengeal sürüntü örneklerinin de balgam örnekleri kadar duyarlı olmamasına rağmen özellikle *M. absessus*'un saptanmasında faydalı olduğu gösterilmiştir (53).

NTM'ler çevrede yaygın olarak bulunduğundan, örnekler üzerinde bulunabilir veya örnekleri kontamine edebilirler. Bu nedenle, bu bakterilerin solunum ve sindirim sistemi gibi steril olmayan örneklerden izole edilmesi, her zaman gerçek hastalığı yansıtmaz. Solunum yolu örneğinin uygun yöntemle ve yeterli miktarda toplanması, numunelerin uygun şekilde taşınması ve iyi bir laboratuvar tekniği ile birleştirilmesi ile mikobakteri saptanma oranı en üst düzeye çıkarılmakta ve kontaminasyon riski azaltılmaktadır.

Kisitk Fibrozis hastalarının balgamında NTM tespitinin aktif hastalıktan ziyade asemptomatik kolonizasyonu gösterebileceği gerçeği klinik tanının konulmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, hem KF hastalarında hem de genel populasyon için NTM kaynaklı akciğer hastalığının tanısı için ''ATS'' ve''IDSA'' ile CFF ve ECFS'nin kabul ettikleri tanı kriterleri referans olarak kabul edilmektedir (9, 47). Kılavuzlardan uyarlanan tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu kriterler, klinik özellikler, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular ile tüberküloz dahil diğer hastalıkların dışlanmasına dayanmaktadır.

Tablo 1: Cystic Fibrosis Foundation ve European Cystic Fibrosis Society uzlaşı tavsiye kararlarından uyarlanan NTM tarama kriterleri (9).

Tarama Kriterleri
1. Semptomu olmayan ancak spontan balgam çıkarabilen tüm KF hastalarından yıllık balgam NTM kültürü alınmalıdır.
2. Spontan balgam çıkaramayan hastalardan tarama için daha invazif yöntemler kullanılarak örnek alınmasına gerek yoktur.
3. Orofarengeal sürüntü örneklerinin hem tarama için hem de NTM düşünülen hastaların tanısı için kullanılması önerilmemektedir.
4. Bir kültüründe NTM saptanan tüm hastaların NTM kaynaklı akciğer hastalığı değerlendirmesi tamamlanana kadar süpressif azitromisin tedavisi kesilmelidir.

Tablo 2: NTM kaynaklı akciğer hastalığı tanı kriterleri (9,12).

Klinik (Tüm kriterler gereklidir)
1. Solunum sistemi semptomları
2. Akciğer grafisinde nodüler ya da kaviter opasiteler veya yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinde multifokal bronşektazi ve nodüller
3. Tüberküloz dahil diğer hastalıkların dışlanması
Mikrobiyolojik inceleme (En az bir kriter yeterlidir)
1. En az iki ayrı balgam örneğinde kültür pozitifliği
2. En az bir bronş lavajında kültür pozitifliği
3. Mikobakteri histopatolojik özelliklerini taşıyan akciğer-transbronşiyal biyopsi** örneği ve biyopside kültür pozitifliği veya mikobakteri histopatolojik özelliklerini taşıyan akciğer-transbronşiyal biyopsi örneği ve birden fazla balgam örneğinde kültür pozitifliği

**Transbronşiyal biyopsinin tanı için rutin kullanılması önerilmemektedir.

Mikrobiyolojik Değerlendirme

Non-Tüberküloz Mikobakteri enfeksiyonun laboratuvar doğrulaması ve türün tanımlanmasında bakteri kültürü mikrobiyolojik tanı için altın standarttır. Üretilen mikroorganizmanın ilaç duyarlılık testleri tedavi planı ve etkinliği için önemlidir.

Tüm örneklerin hem sıvı hem de katı besiyerlerine eklenmesi ve en az 6 hafta inkübasyon önerilmektedir (9). Hızlı çoğalan mikobakteriler 7 günde kültürde üretilebilirken, yavaş çoğalan mikobakterilerde süre 8-12 haftayı bulmaktadır.

Polimeraz zincir reaksiyon testleri, matrix-assisted laser desorption ionization time of flight (MALDI-TOF) küme spektrometresi ve tüm genom dizileme gibi tür tanımlamasında kullanılan moleküler yöntemler, geleneksel biyokimyasal testlerin yerini büyük ölçüde almıştır. Rutin tüm genom dizileme tür, alt tür tanımlamasını ve ilaç duyarlılık özelliklerini daha hızlı bir şekilde sunmaktadır. Tüm genom dizileme ile ilaç direnciyle ilişkili spesifik genler veya gen mutasyonlarının varlığı da tespit edilebilmektedir (33). Henüz KF hastalarında uygulamaları doğrulanmasa da gelecekte, NTM saptamada kültür bağımsız yöntemlerinin kullanılması beklenmektedir (54,55).

Aside dirençli bakteri boyama yöntemi, mikobakterilerin varlığını göstermek için kullanılır. Ancak ARB boyanma, NTM türleri ve *M. tuberculosis* arasında tür ayırımını gösteremez. TDT ve IGRA testlerinin duyarlılığı NTM türleri arasında farklılıklar göstermektedir. Birçok NTM enfeksiyonunda özellikle *MAC* kaynaklı olgularda IGRA testi negatif sonuçlanır (56).

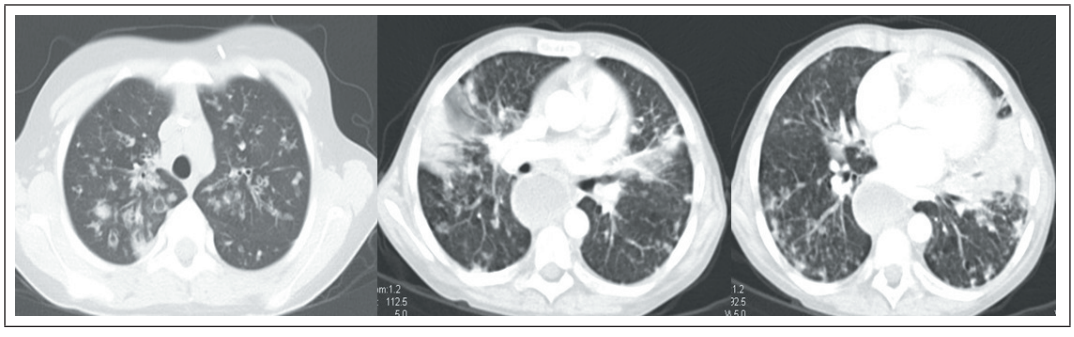
Radyolojik Değerlendirme

Akciğer grafisi aktif NTM hastalığını değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Yüksek çözünürlüklü akciğer BT'si, tomurcuklanmış ağaç manzarası, değişken parankimal opasiteler, inflamatuar nodüller veya kaviteler gibi klasik radyolojik bulgular iyi bir değerlendirme sağlamaktadır (Şekil 1). Ancak bu belirtilerin birçoğu yaygın KF patojenlerle de ortaya çıkabilmekte, KF akciğer hastalığının doğal seyrinde görülebilmekte veya ABPA'da da saptanabilmektedir (9).

Klinik Değerlendirme

Non-Tüberküloz Mikobakteri kaynaklı akciğer hastalığının semptomları arasında, kronik veya tekrarlayan balgamlı öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, dispne, yorgunluk, halsizlik, ateş ve kilo kaybı yer almaktadır. Ancak bu semptomlar KF ilişkili diğer durumlarda da görülebilmektedir.

FEV1, KF hastalarında hastalığın ağırlık derecesi ve sağkalımın en önemli belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (57,58). KF hastalarında yıllık FEV1 düşüşü %1 ila %3 (ortalama %2) arasında değişmektedir (58). KF hastalarında solunum fonksiyon testlerinde ani düşüklük NTM enfeksiyonu için uyarıcı olmalıdır. Aktif *M. abscessus* hastalığı olan KF hastalarının solunum fonksiyonları *MAC* ve KF hastalarında sık görülen etkenlerin neden olduğu kronik enfeksiyonlarda gözlenenden daha hızlı bir düşüşe



Şekil 1. 11 yaşında kronik Pseudomonas enfeksiyonu ve persistan *M. abscessus* üremeleri olan bir hastanın BT bulguları görülmektedir. Yaygın bronşektaziler, yoğun mukus tıkaçları, tomurcuklanmış ağaç görünümü ve yaygın sentrilobüler nodüller izlenmektedir.

neden olmaktadır. NTM izole edilen hastaların, izolasyondan bir yıl önce solunum fonksiyon testlerinde önemli bir düşüş olduğu, NTM kültür pozitifliğinin hastalığın daha sonra görülen bir belirtisi olabileceğini düşündürmektedir (8).

NTM izole edilen KF hastalarında enfeksiyon, 3 grupta değerlendirilebilir (8):

Geçici enfeksiyon: Yalnızca tek bir pozitif NTM kültür varlığı.

Persistan enfeksiyon: En az iki pozitif NTM kültür ile klinik ve radyolojik kötüleşmenin olmadığı yani ATS/IDSA (47) kriterlerinin sağlanamaması.

Aktif enfeksiyon: En az iki en az iki pozitif NTM kültür ile klinik ve radyolojik tanı kriterlerinin birlikteliği.

Tedavi

Antibiyotik tedavileri

NTM kaynaklı akciğer hastalığının tedavisi uzun ve zahmetlidir. Klinisyenlerin, tedaviden fayda görmesi muhtemel olan hastaları belirlemesi, yarar sağlama olasılığı düşük olanlarda ise gereksiz tedaviden ve tedavi ile ilişkili zararlardan kaçınması önemlidir. Tedavi kararı verildikten sonra antibiyotik rejimi, sistematik toksisite izlemi, tedavi süresi ve tedavi sonunda elde edilecek sonuç dikkatli bir şekilde planlanmalıdır (9).

Optimal tedavi süresi bilinmemekle birlikte, tedaviye negatif NTM kültürü elde edildikten itibaren 12 ay devam edilmesi önerilmektedir (9, 47).

MAC tedavisi

CFF/ECFS, Mycobacterium avium complex (MAC) için tedavi kararının hastalığın şiddeti, olası ilaç-ilaç etkileşimleri ve mikroorganizmanın duyarlılık profilleri göz önünde bulundurularak kişiye özel olarak belirlenmesini önermektedir. MAC için CFF ve ECFS tanı ve tedavi kılavuzlarının tedavi önerileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Makrolide duyarlı MAC tedavisi günlük rifampin, etambutol ve oral makrolidden (tercihen azitromisin) oluşan standart tedavi ile yapılmalıdır. Aralıklı (haftada üç kez) tedavi uygulaması KF'de ilaçların anormal emilimi ve değişen farmakokinetikleri gibi endişeler nedeniyle önerilmemektedir. Kaviter hastalık, ARB yayma pozitifliği ve sistemik etkilenimi olan hastalar için ek olarak 1-3 ay parenteral amikasin önerilir.

Makrolid dirençli *MAC* tedavisi CFF ve ECFS kılavuzları ışığında KF ve NTM tedavi deneyimi olan uzmanlarla belirlenmelidir. Rifampisin ve etambutol tedavisine, iv amikasin veya izoniyazid veya moksifloksasin eklenebilir.

MABSC Tedavisi

MABSC tedavisi, indüksiyon ve devam tedavisinden oluşmaktadır. *M. abcsesus* için CFF ve ECFS tanı ve tedavi kılavuzunun tedavi önerileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

İndüksiyon tedavisi 3-12 hafta oral makrolid (tercihen azitromisin) ve iv amikasin ile bir veya daha fazla iv antibiyotikten (tigesiklin, imipenem, sefoksitin) oluşmaktadır. İndüksiyon tedavi süresi enfeksiyonun şiddetine, tedaviye yanıtına ve tedavinin tolere edilebilirliğine bağlı olarak belirlenir. İdame tedavisi oral makrolid, inhale amikasin ve *MABSC* etkinliği olduğu bilinen ilave 2-3 antibiyotik (minosiklin, klofazimin, moksifloksasin, linezolid)'ten oluşur.

Tablo 3: *Mycobacterium avium complex* için tedavi önerileri (9).

Makrolid duyarlı	Makrolid dirençli
Rifampisin (6-12 ay) + Etambutol (6-12 ay) + Azitromisin (6-12 ay) + Amikasin (2-3 ay iv)*	Rifampisin (12 ay) + Etambutol (12 ay) + İzoniyazid (12 ay) ya da Moksifloksasin (12 ay) ya da Amikasin (2-3 ay iv)
*Ağır hastalık bulgusu (ARB pozitifliği, kaviter hastalık, sistemik bulgular) mevcut hastalarda ⁺Kombine tedavilere kültür negatifleşmesinden sonra en az 12 ay devam edilir.	*Rifampisin, Etambutol ile birlikte İzoniyazid ve/veya Moksifloksasin ve 2-3 ay iv Amikasin sonrasında: Ek olarak 2-10 ay inhale Amikasin

Birden fazla NTM türü ve alt türü birlikteliğinde tedavi

MABSC ve MAC üremelerinin aynı hastada olması durumunda, azitromisin, klofazimin ve amikasin gibi her iki komplekse de etkin olan antibiyotiklerin kullanımı uygun olacaktır.

Aynı NTM kompleksi içindeki birden fazla tür veya alt türün solunum örneklerinden sürekli olarak birlikteliğinde ilaca en dirençli veya tedavisi daha zor olan patojen hedeflenmelidir. Örneğin, hem *M. abscessus* hem de *M. massiliense* ile birlikteliğinde, hedef *M.abscessus* olmalıdır (59).

Tedavi başlangıcı ve sürecinde izlem

Hastaların tedavi sürecini takip etmek için ve bazal değerlendirmelerde bulunabilmek adına, akciğer BT'si ve spirometre SFT'si değerlendirmesi başlangıçta yapılmamışsa, bu testlerin elde edilmesi önerilir. Ayrıca klinik semptomların ve eşlik eden diğer komorbiditelerin kaydedilmesi önerilmektedir (47). Eşlik eden komorbitelerin etkin tedavileri önerilmektedir. Tedavide yer alabilecek ilaçların yan etkilerine göre hastaların tedavi başlangıcı ve süreci için izlem önerileri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 4. *M. abscessus* için tedavi önerileri (9).

	Makrolid duyarlı	İndüklenebilir makrolid direnci veya dirençli
İndüksiyon tedavisi	3-12 hafta: Azitromisin Po + Amikasin IV + Tigecycline/ imipenem/cefoksitin IV*	En az 12 hafta: AmikasinIV + Tigecycline/imipenem/ cefoksitin IV* + Linezolid/Klofazamin/ Moksiflokasin PO** + Azitromisin***
Devam Tedavisi	Kültür negatifliğinden sonra 12 ay: Azitromisin Po + Amikasin inhale + Klofazimin/ moksifloksasin/ linezolid PO**	Kültür negatifliğinden sonra 12 ay: Amikasin inhale + Linezolid/Klofazamin/ Moksiflokasin PO** + Azitromisin***
	*Bir ya da birden fazlası seçilir **İki ya da daha fazlası seçilir.	*Bir ya da birden fazlası seçilir **İki ya da daha fazlası seçilir. ***Aktif ilaç olarak değil immünmodulatör etkisi için kullanılabilir ya da devam edilebilir

PO: Oral, **IV:** İntravenöz

Tedavi Sonuçları

"Nontuberculous Mycobacterium Network European Trials Group" uzlaşı raporunda yayınlanan tedavi sonuçları ve tanımlamaları Tablo 6'da özetlenmiştir (60).

Tedavi başarısı genellikle kültür konversiyonun en az 12 ay devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (9, 47).

MABSC kaynaklı akciğer hastalığının tedavisi MAC ile karşılaştırıldığında, yüksek düzeyde in vitro direnç, iv antibiyotik ihtiyacı, yüksek yan etki sıklığı nedenleri ile genellikle daha düşük tedavi başarı oranlarına sahiptir. MABSC kültür konversiyonu oranları %40-50 aralığında rapor edilmektedir (61-63).

MABSC alt türleri arasında *M. massiliense* kültür konversiyon oranları M. abscessus'tan yüksektir (63). Bu farklılıkların muhtemel nedeni *M. abscessus'ta* indüklenebilir makrolid direnci ile sonuçlanan fonksiyonel erythromycin ribosomal methylase gene [erm(41).9] geninin varlığı ile ilgilidir, çünkü bu gen *M. massiliense*'de işlevsizdir (63).

Tablo 5. NTM tedavi toksisite izlemi

Bazal Değerlendirme	Tedavi sürecinde yan etki izlemi
EKG	Moksifloksasin, Azitromisin, Bedaqualin kullanımda **aylık**
İşitme	Amikasin, azitromisin kullanımında **aylık**; tedavi bitiminden sonra **3. ve 6. ayda** kontrol
Göz muayenesi	Etambutol, Linezolid kullanımında **3 ayda bir**; tedavi bitiminden sonra **3. ve 6**. ayda tekrar
CBC	İndüksiyon tedavisi sırasında **haftalık**; devam tedavisinde **aylık**
BFT	**Haftalık**
KCFT	**Haftalık**
İlaç seviyesi	IV amikasin kullanımı boyunca **haftalık**

Tablo 6. Tedavi sonuçları: terimler ve tanımlamalar (66).

Terim	Tanım
Kültür konversiyonu	Tedavi sırasında en az 4 hafta arayla en az üç ardışık negatif kültür elde edilmesi
Mikrobiyolojik kür	Kültür konversiyonundan sonra çok sayıda ardışık negatif kültür
Klinik kür	Mikrobiyolojik kür elde edilmeden tedavi sonunda hastanın semptomlarının iyileşmesi
Tedavi başarısızlığı	En az 12 tedavi sonrası kültür pozitifliklerinin devamı ya da sürekli kültür pozitifliği
Rekürrens	Tedavinin kesilmesinden sonra aynı etkenin en az iki kültürde üremesi
Relaps	Tedavinin bitiminden sonra aynı etkenin en az iki pozitif kültürünün ortaya çıkması
Reenfeksiyon	Tedavi başlangıcından sonra aynı etkenin farklı bir türünden veya yeni bir tür etkenden en az iki pozitif kültür elde edilmesi

Primer tedaviyi takiben relaps sıklığı MAC için %35 ve MABSC için %23 olarak bildirilmiştir (62-64). Önemli olarak, daha önce NTM ile enfekte olmuş KF'li hastalarda, ikinci bir NTM türünün varlığı sık görülmektedir. İlk NTM kültüründen sonra 5 yıl içinde yeni NTM izolasyon sıklığı %26 civarında iken 10 yılda bu oran %36'dır (8).

NTM tedavi başarısızlığı, KF hastalarında daha sıktır. Tedavi başarısızlığının genel nedenleri arasında antibiyotik direnci, uygun ilaç dozunun elde edilememesi, antibiyotiklerin yetersiz emilimi, solunum yolu temizliğinin yetersizliği, reçete edilen ilaçlara uyum eksikliği yer almaktadır. Ayrıca kronik enfeksiyonların alevlenmeleri, kronik aspirasyon, kistik fibrozis ilişkili diyabet gibi diğer komorbiditelerin de katkısı bulunmaktadır (65).

Diğer Tedaviler

Antimikrobiyal direncin artan yükü ve özellikle *M. abscessus'a* karşı kullanılan aktif birçok ilacın toksisitesi, yeni terapötik stratejiler için kapsamlı bir araştırmaya yol açmıştır.

Bakteriyofaj tedavisi

İstilacı bakterileri enfekte edebilen virüsler olan bakteriyofajların kullanılması ile ortaya çıkan bir tedavi yaklaşımıdır. Bakteriyofajlar birçok bakteriyi etkili bir şekilde öldürebilir, ancak insan hücrelerini enfekte etme yeteneklerine sahip olmadıkları için, daha geleneksel antibiyotiklerinin birçoğuyla ilişkili toksisite gibi yan etkileri bulunmamaktadır. Bakteriyofajlar bakteriyel suşa spesifik kullanıldıklarından, faj terapisi, özellikle daha şiddetli hastalığı olan hastalar için heyecan verici yeni bir yaklaşım sunsa da, terapötik suşların bireyselleştirilmiş tanımlanmasına duyulan ihtiyaç ve zorluk, faj terapisinin yaygın uygulamasını sınırlamaktadır. Londra'daki bir merkez, akciğer nakli yapılmış ve yaygın dirençli M. abscessus enfeksiyonuna sahip bir genç hastada, hem iv hem de topikal olarak uygulanan üçlü faj kokteyli ile başarılı bir tedavi sağlandığını bildirmiştir (66).

Yeni İnhale Tedaviler

Yeni inhale tedavilerden imipenem/cilastatin, GM-CSF, nitrik oksit ve amikasin lipozom ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Etkinlikleri sınırlı sayıda hasta üzerinde gösterildiğinden henüz tedavi rehberlerinde yer almamaktadırlar (67).

Cerrahi

Özellikle lokalize akciğer hastalığı olan hastalarda cerrahi tedavinin medikal tedaviyi tamamlayabileceğine dair kanıtlar KF olmayan hastalarda gösterilmiştir (61). Ne yazık ki, KF hastalarında hastalığın yaygın olması, NTM enfeksiyonu olan hastaların yaşam boyunca ikinci kez NTM edinme riskinin yüksekliği nedeniyle cerrahi yaklaşım çok uygun değildir (67).

Modulatör tedavi alan hastalarda NTM tedavisi

Rifamisinlerin (rifampin ve rifabutin), sitokrom P-5.0 sisteminin, özellikle CYP3A4'ün güçlü indükleyicileri olduğu bilinmektedir. KF'de kullanılan modülatör tedavilerden, ivakaftor, CYP3A4 sistemi yoluyla metabolize edildiğinden, rifamisinler ile kullanımında serum düzeylerinde önemli ölçüde bir azalma meydana gelecektir (68,69). IVAda içeren üçlü modülatör tedavinin KF hastalarının büyük çoğunluğu için uygunluğu ve hastaların

kliniğinde önemli iyileştirici etkilerinin olması nedenleri ile IVA içeren modülatör tedavilerinde rifamisinlerin kullanılmasından kaçınılmaldır. Rifampinin yerine kullanılabilecek *MAC* etkinliği olan inhale amikasin, klofazamin, moksifloksasin gibi alternatif ilaçlar seçilmelidir (70).

Akciğer nakli

KF, akciğer nakli için dünyadaki üçüncü en yaygın endikasyondur (71). Bir nakil merkezine sevk edilen son evre akciğer hastalığı olan KF hastalarının yaklaşık %20'sinin balgam kültürlerinde NTM bulunur (71-73). Nakil öncesi NTM varlığı, nakil sonrası NTM izolasyonu ve gelişen hastalık için önemli bir risk faktörü gibi görünmektedir. *M. Abscessus*'un daha virülan olması ve ameliyat sonrası yara enfeksiyonlarına neden olma eğilimi ile nakil sonrası komplikasyonlara neden olma olasılığı yüksektir (74,75). Bu nedenle bazı nakil merkezleri, balgam kültürlerinde NTM'nin kalıcılığını akciğer transplantasyonu için bir kontrendikasyon olarak kabul eder ve transplantasyondan önce eradikasyon şartı istemektedir. Ancak bu her zaman mümkün olmayabilir. Ayrıca, nakil öncesi eradikasyon, nakil sonrası NTM'nin edinilmesine karşı koruma sağlamamaktadır. Büyük retrospektif çalışmalarda yer alan vaka serileri, NTM kaynaklı akciğer hastalığının, nakil sonrası dönemde başarıyla yönetilebileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, NTM'nin akciğer nakli için mutlak bir kontrendikasyon oluşturmadığını güçlü bir şekilde göstermektedir (76).

Nakil zamanına kadar NTM kültür pozitif kalan hastaların nakil sonrası sonuçlarının iyi olduğu ve NTM enfeksiyonu olmayan KF hastaları ile nakil sonrası mortalite riski açısından aralarında önemli bir farkın olmadığı gösterilmiştir (76). CFF ve ECFS, *M. abscessus* dahil olmak üzere NTM'nin akciğer nakli için bir kontrendikasyon olmadığını belirtmektedir. Ancak bu tür hastaların NTM kaynaklı akciğer hastalığı için tedavi edilmesi gerektiğini de belirtmektedirler (9).

NTM Tedavisi Sonrası İzlem

NTM tedavisini tamamlamış ve kültürleri negatif olan hastalar, NTM kültürleri için üç ayda bir KF klinik ziyaretlerinde izlenmelidir. NTM tedavisini tamamlamış hastalarda kronik azitromisine yeniden başlaması, yeni bir NTM enfeksiyonu edinme riskinin ilk beş yıl içinde %24-36 arasında değişmesi nedeniyle önerilmemektedir (8). Ancak azitromisinin yararlarının, olası yeni NTM enfeksiyonunda yol açabileceği makrolid direnci riskinden daha fazla olduğu düşünülen seçilmiş hastalarda kronik azitromisine yeniden başlanması düşünülebilir. Bu kararın hasta ile birlikte ortak bir karar ile alınması en iyi seçenek olacaktır (59).

Tüm tedavi stratejilerinin tükendiği ve sürekli olarak NTM pozitif kültürlere sahip olan zor hastalarda izlem ve tedavi hasta ile tartışılmalı, hastanın diğer bakım hedeflerinin de dikkate alındığı bir karar verilmelidir. Hasta için kronik supresif NTM tedavisi planlanabilir. Kronik süpressif tedavide sınırlı sayıda antibiyotik ile devam edilir, ancak direnç riski nedeniyle kesinlikle tek ilaçla devam edilmemelidir. Hastanın pulmoner alevlenme veya klinik kötüleşme dönemlerinde NTM tedavisinin başlanıp, diğer dönemlerde verilmeden izlenmesi ile aralıklı NTM tedavi seçeneği düşünülebilir. Bir diğer seçenek ise NTM tedavisinin durdurulması ve klinik kötüleşmenin yakından izlenmesidir. Bu durumda NTM tedavisinin yeniden başlatılması gerekebileceğinden hasta yakından izlenmelidir (59).

Pratik noktalar

- Kendiliğinden çıkarılan balgam, indüklenmiş balgam, bronş yıkamaları veya BAL örnekleri NTM değerlendirmek için kullanılabilir.
- Semptomu olmayan, klinik olarak stabil seyreden, balgam çıkarabilen hastalardan yıllık balgamda ARB ve kültür ile NTM taraması yapılmalıdır.
- NTM kaynaklı akciğer hastalığı tanısı için klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular ile birlikte tüberküloz dahil diğer hastalık ve enfeksiyonların dışlanması gerekmektedir.
- NTM saptanır saptanmaz, makrolid direncinin ortaya çıkmasını önlemek için kronik azitromisin kullanımı kesilmelidir.
- *MABSC* kaynaklı akciğer hastalığının tedavisi, indüksiyon fazını takiben bir devam fazını içermelidir.

- *MAC* akciğer hastalığı, üç ilaç içeren günlük bir oral antibiyotik rejimi ile tedavi edilmelidir.
- Uygun ilaç rejimlerini almasına rağmen iyileşme göstermeyen hastalarda; antibiyotik direnci, uygun ilaç dozunun elde edilmesine engel olabilecek durumlar (NTM ilaçlarıyla etkileşime giren diğer ilaçların kullanımı gibi), solunum yolu temizliğinin yeterliliği gibi hususlar gözden geçirilmelidir.
- Tedavide yer alan ilaçların yan etki profiline göre hastalar olası toksisite riski açısından izlenmelidir.
- Akciğer nakil adayları NTM açısından taranmalıdır. *M. abscessus* dahil olmak üzere NTM'ler nakil için bir kontrendikasyon değildir. Ancak bu tür hastalar NTM kaynaklı akciğer hastalığı açısından tedavi edilmelidir.
- IVA içeren modulator tedaviler altında olan hastalarda rifampinsiz rejimler seçilmeli ve tedavi planı buna göre düzenlenmelidir.
- Tedavi başlanan ve balgam çıkaran hastaların balgam kültürleri aylık takip edilmelidir.
- Tedavisi tamamlanmış ve kültür negatifliği saptanmış hastaların balgam NTM kültürleri ile klinik izlemleri 3 aylık süreler ile yapılmalıdır.
- Tüm tedavi stratejilerinin tükendiği ve persistan NTM pozitifliği olan hastaların izlemi, hasta ile tedavi ve takip seçenekleri tartışılarak yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Aronson JD. Spontaneous tuberculosis in saltwater fish. J Infect Dis 1926;39:315–20.
2. Goslee S, Wolinsky E. Water as a source of potentially pathogenic mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1976;113:287–92.
3. Gruft H, Falkinham JO III, Parker BC. Recent experience in the epidemiology of disease caused by atypical mycobacteria. Rev Infect Dis 1981;3:990–6.
4. McShane PJ, Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous Mycobacteria: current state and new insights. Chest 2015; 148:1517-27.
5. Lu M, Saddi V, Britton PN, et al. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2019; 29:42-52.
6. Qvist T, Pressler T, Hoiby N, Katzenstein TL. Shifting paradigms of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. Respir Res 2014; 15: 41.
7. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. Eur Respir J 2013;42:1604-13.
8. Martiniano SL, Sontag MK, Daley CL, et al. Clinical significance of a first positive nontuberculous mycobacteria culture in cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2014; 11:36–44.
9. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Thorax 2016; 71(Suppl 1):i1–i22.
10. Aitken ML, Burke W, McDonald G, et al. Nontuberculous mycobacterial disease in adult cystic fibrosis patients. Chest 1993;103:1096–9.
11. Ademhan Tural D, Emiralioglu N, Ozsezen B, et al. The frequency and related factors of non-tuberculosis mycobacteria infections among patients with cystic fibrosis. Pediatr Int 2021; 63: 1369-75.
12. Qvist T, Gilljam M, Jönsson B, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia. J Cyst Fibros 2015;14:46–52.
13. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. Emerg Infect Dis 2008; 14: 378-84.
14. Seddon P, Fidler K, Raman S, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis clinics, United Kingdom, 2009. Emerg Infect Dis 2013;19:1128–1130.
15. Roux AL, Catherinot E, Ripoll F, et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. J Clin Microbiol 2009; 47: 4124-8.
16. Campos-Herrero MI, Chamizo FJ, Caminero JA, et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis patients on the Island of Gran Canaria. A population study. J Infect Chemother 2016;22:526-31.
17. Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 970-6.
18. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:881-6.
19. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2016 Annual Data Report. 2017. Available at: https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registrwy-Annual-Data-Report.pdf. Accessed November 13, 2017

20. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:828–34.
21. Pierre-Audigier C, Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, et al. Age-related prevalence and distribution of nontuberculous mycobacterial species among patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2005;43:3467-70.
22. Fauroux B, Delaisi B, Clément A, et al. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. Pediatr Infect Dis J 1997;16:354-8.
23. Whittier S, Hopfer RL, Knowles MR, Gilligan PH. Improved recovery of mycobacteria from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 1993;31:861-4.
24. Jönsson BE, Gilljam M, Lindblad A, et al. Molecular epidemiology of Mycobacterium abscessus, with focus on cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2007;5): 1497–1504.
25. Bar-On O, Mussaffi H, Mei-Zahav M, et al. Increasing nontuberculous mycobacteria infection in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2015;14:53–62.
26. Prevots DR, Adjemian J, Fernandez AG, et al. Environmental risks for nontuberculous mycobacteria. Individual exposures and climatic factors in the cystic fibrosis population. Ann Am Thorac Soc 2014;11:1032–8.
27. Nick JA, Daley CL, Lenhart-Pendergrass PM, Davidson RM. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2021; 27:586-92.
28. Esther CR Jr, Esserman DA, Gilligan P, et al. Chronic Mycobacterium abscessus infection and lung function decline in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010;9:117–23.
29. Azar M, Zimbric M, Shedden K, Caverly LJ. Distribution and outcomes of infection of Mycobacterium avium complex species in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2020;19: 232-5.
30. Falkinham III JO. Nontuberculous mycobacteria from household plumbing of patients with nontuberculous mycobacteria disease. Emerg Infect Dis 2011;17:419-24.
31. Ovrutsky AR, Chan ED, Kartalija M, et al. Cooccurrence of free-living amoebae and nontuberculous Mycobacteria in hospital water networks and preferential growth of Mycobacterium avium in Acanthamoeba lenticulata. Appl Environ Microbiol 2013;79: 3185–92.
32. Nishiuchi Y, Maekura R, Kitada S, et al. The recovery of Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) from the residential bathrooms of patients with pulmonary MAC. Clin Infect Dis 2007; 5): 347–51.
33. Bange FC, Brown BA, Smaczny C, et al. Lack of transmission of Mycobacterium abscessus among patients with cystic fibrosis attending a single clinic. Clin Infect Dis 2001;32:1648-50.
34. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, et al. Respiratory outbreak of Mycobacterium abscessus subspecies massiliense in a lung transplant and cystic fibrosis center. AmJ Respir Crit CareMed 2012;185: 231-2.
35. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of Mycobacterium abscessus between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. The Lancet 2013; 381:1551-60.
36. Bryant JM, Grogono DM, Daniela Rodriguez-Rincon D, et al. Population-level genomics identifies the emergence and global spread of a human transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. Science (New York, NY) 2016;354:751-7.
37. Mauch RM, Mansinho AAS, Rocha PMO et al. Nontuberculous mycobacterial infections in a Brazilian pediatric population: A seven-year survey. Pathog Glob Health 2020; 114: 104–8.
38. Kontturi A, Soini H, Ollgren J, Salo E. Increase in childhood nontuberculous Mycobacterial infections after Bacille Calmette-Guérin coverage drop: A nationwide, population-based retrospective study, Finland, 1995–2016. Clin Infect Dis 2018; 67: 1256-61.
39. Zimmermann P, Finn A, Curtis N. Does BCG vaccination protect against Nontuberculous mycobacterial infection? A systematic review and meta-analysis. J Infect Dis 2018; 218: 679– 87.
40. Mauch RM, Alves PCM, Levy CE, et al. Lymphocyte responses to Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis are similar between BCG-vaccinated patients with cystic fibrosis and healthy controls. J Cyst Fibros 2020; 19: 575-9.
41. Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Pierre-Audigier C, et al. Mycobacterium abscessus and children with cystic fibrosis. Emerg Infect Dis 2003;9:1587-91.
42. Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. Eur Respir J 2005; 25: 324-8.
43. Viviani L, Harrison MJ, Zolin A, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF). J Cyst Fibros 2016; 15: 619-23.
44. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:1749-56
45. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Campbell P, et al. Heterogeneity of treatment response to azithromycin in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1008–12.
46. Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, McNulty S, et al. Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease. Chest 2014; 146: 276-82.
47. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367–416.
48. Catherinot E, Roux AL, Vibet MA, et al. Inhaled therapies, azithromycin and Mycobacterium abscessus in cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2013;41:1101-6.

49. Coolen N, Morand P, Martin C, et al. Reduced risk of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis adults receiving long-term azithromycin. J Cyst Fibros 2015;14:594–9
50. Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:807–12.
51. Reynaud Q, Bricca R, Cavalli Z, et al. Risk factors for nontuberculous mycobacterial isolation in patients with cystic fibrosis: A meta analysis. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 2653-61.
52. Ravnholt C, Kolpen M, Skov M, et al. The importance of early diagnosis of Mycobacterium abscessus complex in patients with cystic fibrosis. APMIS 2018;126:885-91.
53. Ahmed MI, Kulkarni H , Shajpal S, et al Early detection of non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis using induced sputum at annual review. Pediatr Pulmonol 2019; 54: 257-63.
54. Ngan GJ, Ng LM, Jureen R, et al. Development of multiplex PCR assays based on the 16S-23S rRNA internal transcribed spacer for the detection of clinically relevant nontuberculous mycobacteria. Lett Appl Microbiol 2011; 52:546–54.
55. Leung KL, Yip CW, Cheung WF, et al. Development of a simple and low-cost real-time PCR method for the identification of commonly encountered mycobacteria in a high throughput laboratory. J Appl Microbiol 2009; 107:1433-9.
56. Mulherin D, Coffey MJ, Halloran DO, et al. Skin reactivity to atypical mycobacteria in cystic fibrosis. Respir Med 1990;84: 273-6.
57. Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1992; 326: 1187-91.
58. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010; 9:250-6.
59. Martiniano SL, Esther CR, Haworth CS, et al. Challenging scenarios in nontuberculous mycobacterial infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2020;55:521-5.
60. van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. Eur Respir J 2018;51:1800170.
61. Jarand J, Levin A, Zhang L, et al. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for Mycobacterium abscessus pulmonary disease. Clin Infect Dis 2011; 52:565-71.
62. DaCosta A, Jordan CL, Giddings O, et al. Outcomes associated with antibiotic regimens for treatment of Mycobacterium abscessus in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2017; 16:483-7.
63. Koh WJ, Jeong BH, Kim SY, et al. Mycobacterial characteristics and treatment outcomes in Mycobacterium abscessus lung disease. Clin Infect Dis 2017; 64:309-16.
64. Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary Mycobacterium avium complex disease. Respir Med 2007; 101:130-8.
65. Martiniano SL, Nick JA, Daley CL. Nontuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis. Thorac Surg Clin 2019; 29: 95-108.
66. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus. Nat Med 2019;25:730-3.
67. Laudone TW, Garner L, Kam CW, et al. Novel therapies for treatment of resistant and refractory nontuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2021;56: S55–S68.
68. Jordan CL, Noah TL, Henry MM. Therapeutic challenges posed by critical drug-drug interactions in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2016; 51(S44):S61–S70.
69. Fohner AE, McDonagh EM, Clancy JP, et al. PharmGKB summary: ivacaftor pathway, pharmacokinetics/ pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics 2017;27:39–42.
70. Guimbellot JS, Acosta EP, Rowe SM. Sensitivity of ivacaftor to drug-drug interactions with rifampin, a cytochrome P5).0 3A4 inducer. Pediatr Pulmonol 2018;53:E6–E8.
71. Whitson BA, Hayes D Jr. Indications and outcomes in adult lung transplantation. J Thorac Dis 2014;6:1018-23.
72. Chalermskulrat W, Sood N, Neuringer IP, et al. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. Thorax 2006;61:507-13.
73. Qvist T, Pressler T, Thomsen VO, et al. Nontuberculous mycobacterial disease is not a contraindication to lung transplantation in patients with cystic fibrosis: a retrospective analysis in a Danish patient population. Transplant Proc 2013;5):342-5.
74. Taylor JL, Palmer SM. Mycobacterium abscessus chest wall and pulmonary infection in a cystic fibrosis lung transplant recipient. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 985-8.
75. Chernenko SM, Humar A, Hutcheon M, et al. Mycobacterium abscessus infections in lung transplant recipients: the international experience. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 1447-55.
76. Lobo LJ, Noone PG. Respiratory infections in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. Lancet Respir Med 2014; 2: 73-82.

4.6. Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisi

4.6.a. *Aspergillus Fumigatus* Akciğer Hastalıkları: Tanı, Klinik ve Tedavi

Kistik fibrozis (KF), kronik hava yolu enfeksiyonları ile karakterize yaşamı sınırlayan genetik bir hastalıktır. KF'te tekrarlayan kronik bakteriyel ve fungal enfeksiyonların neden olduğu ilerleyici akciğer hastalığı mortalitenin önde gelen nedenidir (1, 2). KF'te *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) gibi önemli bakterilerin yanı sıra, mantarlar da bronkopulmoner alevlenmelerin önemli nedenlerindendir. Solunum yolu kültürlerinde saptanan ana mantar tipi *Aspergillus*'tur ve *Aspergillus fumigatus (Af)*, *Aspergillus terreus* ve *Aspergillus niger* gibi izole edilen türleri arasında Af en yaygın olanıdır (3, 4). *Aspergillus* KF'te morbidite ve mortaliteyi en fazla etkileyen mantar patojenidir (5).

Aspergillus doğada yaygın olarak bulunan bir mantardır ve insanlar tarafından her gün birkaç yüz Af konidyası solunur**.** Konidyumlarının yaklaşık 2-3,5 µm çapında olması terminal hava yollarında ve alveollerde birikebilmesine izin verir. Sağlıklı bireylerde alveolar makrofajlar ve mukosiliyer klirens ile etkili temizleme ilk savunma hattını oluşturarak erken aşamada mantarı ortadan kaldırabilir. KF'te ise mukosiliyer klirensin bozulması ve kusurlu alveolar makrofajlar nedeniyle konidyumların erken eliminasyonu mümkün olmaz (6, 7).

KF'li yetişkin hastalarda Af pozitif balgam kültürlerinin prevalansı %27 ile %57 arasında değişmektedir (8). Oranlar arasındaki bu fark merkezler arasında balgam örnekleme tekniğindeki ve örneklerin mikrobiyolojik değerlendirilmesindeki farklılıkların sonucudur. KF'li çocuklarda Af prevalansının 8 yaşın altında nispeten düşük olduğu ve 10 yaşından büyük çocuklarda daha yaygın olduğu düşünülmektedir (9). Bunun nedeni küçük çocuklardan (daha az balgam çıkaran) örnek alınma olasılığının daha düşük olması olabilir. 6 yaşına kadar olan KF'li çocuklardan alınan bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde Aspergillus türleri (başlıca Af) ile medyan kolonizasyon yaşının 3,2 yıl olduğu ve Af'un 3 yaşından itibaren hastaların %28'inde mevcut olduğu bulunmuştur (7-11).

Solunan Af'a karşı konak savunması hem doğumsal (mukosiliyer klirens, hava yolu epitel hücreleri ile nötrofiller ve makrofajlar gibi fagositler) hem de edinilmiş bağışıklık yanıtlarını (T hücre aracılı) içerir. Solunum yolundan Af sporlarının temizlenmesinde Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) proteinin de doğrudan rolü vardır. KFTR modülatörlerinin Aspergillus enfeksiyonundan kaynaklanan hava yolu inflamasyonunu azaltabildiği öne sürülmüştür (12-15).

KF'li hava yollarında mukosiliyer klirensin kusurlu olması, lokal inflamasyon, artan yaş, uzun süreli proflaktik antibiyotik tedavileri, inhale ve sistemik kortikosteroidlerin kullanımı gibi predispozan faktörler mantar gelişimine neden olarak bilinmektedir (15, 16).

Pa tarafından sitotoksik elastaz üretiminin Af birlikteliğiyle arttığı ve bunun akciğer epitel hücrelerinde hasara yol açtığı gösterilmiştir. Pa ve Af'un birlikte kolonizasyonunun hastane başvuruları ve solunumsal alevlenmeleri artırdığı bildirilmiştir. Af ve *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi Pa dışındaki diğer bakteriyel enfeksiyonlar arasındaki etkileşimler sadece süper enfeksiyona yol açmaz aynı zamanda KF'de Af enfeksiyonunun akciğer hastalığına dönüşme riskini de artırır (17- 19).

Af hastalarda hem alerjen hem de fırsatçı patojen olarak hareket eder. Bakterilerin aksine, KF'te Af ile ilgili klinik tanılar hava yolu kolonizasyonu veya enfeksiyonu ile sınırlı değildir. KF'te Aspergillus ile ilişkili başlıca klinik belirtiler: Aspergillus kolonizasyonu, Aspergillus bronşiti, Aspergillus duyarlılığı, Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), aspergilloma ve invaziv hastalıktır (20-22).

Aspergillus kolonizasyonu: Af'a bağlı klinik semptomlar, immünolojik cevap ve akciğer fonksiyonunda bozulma olmaksızın solunum yolu kültürlerinde bu mantarın varlığı olarak tanımlanır. Artan yaş ve kötüleşen solunum fonksiyonu ile sıklığı artmaktadır. Coğrafi farklılıklar, maruziyetteki farklılıklar, numune alma, saklama ve laboratuvar işlemlerindeki farklılıklar sıklıktaki varyasyonun önemli nedenleridir. KF'li çocuk hastalarda Aspergillus kolonizasyonunun prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte Aspergillusa karşı bağışıklık yanıtları çok erken yaşlarda gösterilmiştir. Aspergillus spesifik IgE'nin ilk tes-

piti için medyan yaşın 5.5 yıl kadar erken olduğu gösterilmiştir. Af antijenlerine özgü IgG'nin 4 yaşındaki çocukların %41'inde ve 10 yaşındaki çocukların %98'inde mevcut olduğu bildirilmiştir (7-9,12,23). Kolonizasyonunun KF akciğer hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkisi belirsizdir. Kronik kolonizasyon akciğer fonksiyonunda azalma ve akciğer alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatış riskinde artış ile ilişkilidir. KF'li bebeklerde BAL'da Aspergillus saptanması okul çağında akciğer fonksiyonunda düşüş ile ilişkilendirilmektedir (24-26). Kolonize hastalarda solunum fonksiyonu değişmemiş olsa bile radyolojik olarak erken anormallikler tespit edilebilmektedir. Af için kültür pozitifliği olan KF hastalarının solunum yaşam kalitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (24-28). KF'li hastalarda Af'a bağlı diğer klinik durumlar ile kolonizasyon ayrımını yapmak önemlidir. Tablo 1'de KF'li hastalarda Af kolonizasyonu ve Af'a bağlı diğer klinik durumların tanısındaki bulgular ve farkları özetlenmiştir (7).

Aspergillus bronşiti: Uygun antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen solunumsal alevlenmeleri olan, balgam Aspergillus kültürü pozitif olan ve antifungal tedaviye yanıt veren hastalar olarak tanımlanır. Aspergillus bronşitinin akciğer fonksiyonlarına etkisi net değildir (19,29). Aspergillus bronşiti, prodüktif öksürük, balgam, nefes darlığı ve hemoptizi gibi klinik prezantasyon ile yapısal akciğer anormallikleri olan bağışıklığı yeterli konakçılarda tanımlanmıştır ve semptomlar KF'de bakteriyel alevlenmeden ayırt edilemez. KF'de prevalansı %9 olarak bildirilmiştir. Kronik alt solunum yolu hastalığı ile ilişkili semptomlar, balgamda ya da BAL örneğinde Af kültür üremesi veya PCR testi pozitifliği, galaktomannan antijeni pozitifliği ve Aspergillus spesifik IgG pozitifliği vardır ancak ABPA tanı kriterlerini karşılamaz. Asemptomatik fungal kolonizasyondan ve diğer aspergilloz formlarından farklıdır ve antifungal tedaviye yanıt verebilir (19,29-31).

Aspergillus duyarlılığı: Aspergillus duyarlılığı KF hastalarında sık görülür (%35) ve Af için yüksek serum spesifik IgE seviyelerinin varlığı ve Aspergillus için pozitif kültür veya PCR varlığından bağımsız olarak hafif yükselmiş total IgE varlığı ile tanımlanır. İmmünolojik çalışmalara göre balgamda galaktomannan genellikle negatiftir ve ayrıca Aspergillus'a özgü IgG seviyeleri de düşüktür. Sensitizasyon akciğer fonksiyonunda azalma ve pulmoner alevlenmelerin sıklığında artış ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte KF hastalarında semptomları iyileştirmek ve/veya akciğer fonksiyon düşüşünü azaltmak için Aspergillus

Tablo 1. KF'de *Aspergillus fumigatus*'a bağlı klinik durumlar ve bulguları

	Kolonizasyon	Aspergilloma	Aspergillus Bronşiti	ABPA
Solunum yolu mantar kültürü	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
Solunum yolu PCR	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
Total IgE	normal değer aralığında	normal değer aralığında	artmış	artmış
A.fumigatus spesifik IgE/IgG	normal değer aralığında	artmış	normal değer aralığında /artmış	artmış
Galaktomannan	negatif	pozitif	pozitif	pozitif
Klinik Semptomlar (prodüktif öksürük,balgam, nefes darlığı veya hemoptizi)	yok	genellikle var	var	var
Solunum Fonksiyonları	normal /azalma	normal/azalma	azalma	azalma
BT bulguları	Bronş duvarında kalınlaşma, mukus plakları	Kavitasyon zemininde mantar topu	Sentrilobüler nodüller, budanmış ağaç, bronş duvarında kalınlaşma, buzlu cam, peribronşial konsolidasyon ile birlikte bronşiolit paterni	Mukus plakları ve yüksek atenüasyonlu mukus ile birlikte santral bronşektazi

duyarlılığının tedavi edilip edilmeyeceği tartışmalıdır (32, 33).

ABPA: ABPA, astım veya KF'li hastalarda Aspergillus antijenlerine karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonudur. KF'li hastalar arasında bildirilen ABPA prevalansı %2 ile %9 arasında değişmektedir. ABPA gelişimi için risk faktörleri arasında artan yaş, düşük akciğer fonksiyonu ve kronik hava yolu enfeksiyonu sayılabilir (29,32). KF'li hastalarda tanı kriterlerinin çoğu KF'nin klinik belirtileriyle kesiştiği için tanı koymak güçtür ve gecikebilir. Tanı klinik özellikler ile radyolojik ve immünolojik bulguların kombinasyonu ile konulur. Geçmişte ve günümüzde kullanılan farklı tanı kriterleri mevcuttur. Tablo 2'de yaygın kullanılan tanı kriterleri özetlenmiştir (33-36).

KF'li hastalar için en sık kullanılan tanımlama Cystic Fibrosis Foundation Konsensüs Konferansı ve Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikolojisi Derneği Çalışma Grubu tanı kriterleridir. Buna göre: 6 yaşından büyük hastalar

Tablo 2. ABPA tanı kriterleri

Cystic Fibrosis Foundation Konsensüs Konferansı Tavsiyeleri (2003). **Klasik Vaka Tanı Kriterleri:** 1. Başka bir etiyoloji tarafından açıklanamayan akut veya subakut klinik bozulma 2. Serum total IgE konsantrasyonu >1.000 IU/ml olması (hasta sistemik kortikosteroid almıyorsa) 3. Aspergillus'a karşı kutanöz reaktivite (deri prik testinde >3 mm çapında eritem) veya *A.fumigatus'a* karşı serum IgE antikoru varlığı 4. *A.fumigatus'a* karşı presipitan antikor veya *A.fumigatus'a* karşı serum IgG antikoru 5. Akciğer radyografisinde veya toraks BT'de yeni veya yakın zamanda meydana gelen ve uygun antibiyotiklere ve standart fizyoterapiye yanıt vermeyen anormallikler (infiltratlar, mukus tıkaçları veya bronşektazi) **Minimum Tanı Kriterleri:** 1. Başka bir etiyoloji tarafından açıklanamayan akut veya subakut klinik bozulma 2. Serum total IgE konsantrasyonu >500 IU/ml olması (hasta sistemik kortikosteroid almıyorsa) 3. Aspergillus'a karşı kutanöz reaktivite (deri prik testinde >3 mm çapında eritem) veya *A.fumigatus'a* karşı serum IgE antikoru varlığı 4. Ek olarak aşağıdakilerden en az birinin varlığı: -*A.fumigatus*'a karşı presipitan antikor varlığı veya *A.fumigatus*'a karşı Ig G antikoru varlığı -Akciğer radyografisinde veya toraks BT'de yeni veya yakın zamanda meydana gelen ve uygun antibiyotiklere ve standart fizyoterapiye yanıt vermeyen infiltrasyonlar veya mukus plakları
Amerikan Akademi Allerji-Astım-İmmünoloji Komitesi Raporu (2012). **Minimum kriterler:** -Astım veya KF -Deri prik testinde reaktivite -Artmış serum total IgE düzeyi (>1000ng/ml) **Ek olarak aşağıdakilerden en az biri:** -*A.fumigatus*'a karşı artmış serum IgE ve IgG düzeyi -Santral bronşektazi (BT'de akciğerin medial üçte ikisinde)
Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikolojisi Derneği Çalışma Grubu (2013). -Astım veya KF varlığı; **Zorunlu kriterler:** -Aspergillus deri testi pozitifliği veya *A.fumigatus*'a karşı artmış IgE düzeyi -Artmış total IgE düzeyi (>1000IU/ml) **Diğer kriterler (en az 2'si):** - *A.fumigatus*'a karşı presipitan antikor varlığı veya *A.fumigatus*'a karşı Ig G antikoru varlığı -ABPA ile uyumlu radyolojik pulmoner opasiteler -Total eozinofil sayısı >500 hücre/ml (steroid almayan kişilerde)

ABPA için şüpheli kabul edilmelidir ve hastalar yıllık olarak serum total IgE konsantrasyonu açısından kontrol edilmelidir. Serum total IgE konsantrasyonu >500 IU/ml ise, Af'a karşı deri testi yapılmalı veya Af'a karşı IgE antikoru için bir in vitro test kullanılmalıdır. Sonuçlar pozitifse, tanı minimal kriterler temelinde değerlendirilmelidir. Serum total IgE konsantrasyonu 200–500 IU/ml ise ve ABPA şüphesi varsa test 1-3 ay sonra tekrarlanmalıdır (34,37).

Tanı kriterleri parametrelerinden olan obstrüksiyon, pulmoner infiltratlar ve bronşektazi KF de tekrarlayan kronik bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle de gelişebileceğinden ABPA tanısını güçleştirir. Klinik şüphe her zaman laboratuvar veya radyolojik testlerin önüne geçmelidir. KF'de ABPA dan şüphelenilmesi durumunda deri, serolojik ve balgam testleri ile radyolojik görüntüleme yapılmalıdır.

ABPA Klinik Bulguları

Uygun tedaviye yanıt vermeyen öksürük, balgam miktarında artış veya balgam renginde değişiklik, hırıltı, nefes darlığı, yeni başlayan ateş, kilo kaybı ve başka bir nedenle açıklanamayan solunum fonksiyonlarında düşme ve akut/subakut klinik kötüleşme ABPA'nın başlıca klinik bulgularıdır. ABPA, invaziv aspergillus enfeksiyonundan ayırt edilmelidir çünkü KF'li hastalar beslenme yetersizliği, diyabetes mellitus, kronik ve sık antibiyotik tedavisi gibi risk faktörleri nedeniyle invaziv aspergillus enfeksiyonu açısıdan risk altındadır (38).

ABPA Tanısında Kullanılan Testler

Serum Total IgE

Serum total IgE mantar duyarlılığının saptanması için kullanılır. Çoğu klinisyen için kolayca erişilebilen bir testtir ve KF'de ABPA tanısı için değerlidir. Çocuklarda total IgE seviyeleri için referans değerlerin yaşa bağlı olması kullanımını sınırlar. ABPA'lı hastalarda total serum IgE düzeyleri tanı için yeterince spesifik olmamakla birlikte sıklıkla klinik ve tedavi yanıtı ile uyumludur. Klinik semptomlarla birlikte IgE değerlerindeki değişiklikler, alevlenmeler veya tedavi yanıtları için bir belirteç olabilir. Hasta sistemik steroid kullanmıyorsa, total IgE'nin >500 IU/ml olması veya başlangıç total IgE'sinin 2 kat üzerine çıkması gibi çeşitli tanısal eşik değerler önerilmiştir (35,36,38).

Af'a karşı serum spesifik IgE

Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikolojisi Derneği Çalışma Grubu Aspergillus'a karşı duyarlılığı tanımlamak için 0.35 kUA/L'lik bir eşik değer önermiştir ancak eşik değer ile ilgili yeterli kanıtlar yeterince detaylandırılmamıştır. 2008 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 0,10 kUA/L sınır değeri kabul edilmiştir ve 2015 yılı fikir birliği kılavuz belgesi tarafından da tavsiye edilmektedir. KF'li hastaların yaklaşık %35-50'si ABPA olmamasına rağmen Af'a karşı saptanabilir duyarlılık gösterir. ABPA için yeterli özgüllüğe sahip olmaması nedeniyle uygun bir biyobelirteç değildir. KF'de ABPA tanısında Af'a karşı yüksek spesifik IgE düzeyi veya aspergillus deri testi pozitifliği total IgE'den daha duyarlı belirteçlerdir. Ayrıca Af'a spesifik IgE düzeyi total IgE gibi alevlenme veya remisyon belirteci olarak işlev görebilir. Deri prik testi sonuçları daha az tekrarlanabilir olup farklı merkezler arasında heterojendir. Ölçümlerinin daha geniş kullanımı ve merkezler arasında benzer prosedürlerin kullanılıyor olması nedeniyle spesifik IgE, deri testi yerine tercih edilebilir (35, 36, 38).

Aspergillus Deri Testi

A.fumigatus'a karşı duyarlılığın saptanması için kullanılan testlerden biri de *A.fumigatus*'a karşı ani kutanöz aşırı duyarlılığı gösteren *A.fumigatus* deri testidir. *A.fumigatus* için deri testi pozitif değilse ABPA tanısı olasılığı azdır ancak testin özgüllüğü yüksek değildir ve ABPA'sı olmayan KF'li hastalarda pozitif olabilir. Bu nedenle ABPA'yı tanımlamak için pozitif bir *A.fumigatus* cilt testi her zaman serolojik ve radyolojik testlerle doğrulanmalıdır (35, 38, 39).

Periferik Kan Eozinofil Sayısı

Kronik Pa enfeksiyonu ve ABPA dışındaki diğer bazı hastalıklarda da yüksek eozinofil sayıları mevcut olabileceğinden ABPA tanısında değeri sınırlıdır. Periferik kan eozinofil sayısı KF konsensus kriterlerinin bir parçası değildir ancak 400 hücre/µL veya 1000 hücre/µL üzerindeki eozinofil sayıları diğer tanı kriterlerine dahil edilir (38, 40).

Presipitan antikorlar veya A.fumigatus'a karşı Serum IgG Antikoru

Presipitanlar herhangi bir antikor sınıfına ait olabilen çökeltici antikorlardır. *A.fumigatus*'a karşı presipitan antikorlar genellikle IgG izotipinde, özellikle IgG1, IgG2 ve IgG4 alt sınıflarındadır. Kistik fibrozis ve ABPA'lı hastalarda seviyeleri artmıştır. ABPA'dan bağımsız olarak KF'li hastalarda *A.fumigatus*'a karşı serum IgG antikorlarının prevalansı yaşla birlikte artar (41).

Rekombinant A.fumigatus Alerjenlerine Karşı Spesifik IgE Antikorları

Aspergillus fumigatus'un bilinen 23 spesifik alerjeni vardır ancak bunlardan beşi (rAsp f1, f2, f3, f4 ve f6) ticari olarak mevcuttur. Bu alerjenler diğer mantar antijenleriyle çapraz reaksiyona girebilir. Kistik fibrozis'li hastalarda ABPA tespiti için rAspf4 ve rAspf6 IgE tespitinin özgüllükleri yüksektir. ABPA'nın biyolojik teşhisinde diğer biyolojik belirteçlerle (Aspergillus IgG ELISA, presipitanlar ve total IgE) birlikte rAspf4 IgE tespitinin uygunluğu gösterilmiştir (42,43).

Timus ve Aktivasyon Regule Kemokin

Serum Timus ve Aktivasyon Regüle Kemokin (TARK) seviyeleri KF ve ABPA'lı hastaları, *A.fumigatus* ile kolonize olan veya *A.fumigatus*'a karşı duyarlı KF'li hastalardan ve KF'li atopik hastalardan ayırır. ABPA'nın klinik özellikleri ve total IgE artışı gelişmeden önce TARK seviyeleri yükselir. TARK uzun bir süre yüksek kalır bu nedenle TARK düzeylerindeki değişiklikler ABPA'nın alevlenmelerinin ve remisyonlarının bir işareti olabilir (44,45).

Hücresel Alerjen Stimülasyon Testi

Allerjik ve psödoallerjik reaksiyonların tanısında hücresel alerjen uyarı testi kullanılmaktadır. Bu test alerjenle uyarılan bazofiller tarafından in vitro olarak üretilen sülfidolökotrienlerin belirlenmesine dayanmaktadır. Test düşük özgüllük ile yüksek duyarlılık içerir. ABPA'nın *A. fumigatus*'a duyarlılıktan ayırt edilmesi için artmış total serum IgE ve rAsp kombinasyonuyla birlikte potansiyel yardımcı tanı parametresidir (46).

Bazofil Aktivasyon Testi

Kan bazofil aktivasyon testi IgE aracılı mekanizma ile bazofillerin aktivasyonunu ölçen ve KF'de ABPA için yüksek tanısal doğruluğa sahip bir testtir. Pulmoner alevlenmeden veya sistemik steroid tedavisinden etkilenmez. Testin dezavantajı ise kan alımından sonraki dört saat içinde çalışılma zorunluluğudur. Özellikle KF'li hastalarda ABPA'yı *A.fumigatus* kolonizasyonundan ve sensitizasyondan ayırmada yararlıdır (47).

Balgam Kültürü

Aspergillus fumigatus için pozitif balgam kültürü, mantar ve konakçı arasındaki etkileşimin heterojenliği nedeniyle ABPA geliştiği anlamına gelmez. Balgam kültürü ABPA için destekleyici bir belirteçtir ancak balgam kültürlerinde *A.fumigatus* bazen saptanamayabilir. ABPA'da kültür pozitifliği oranları %40-60 olarak bildirilmiştir. Ayrıca ABPA'lı *A.fumigatus* kültür negatif hastaların balgamlarında *A.fumigatus* DNA'sının olduğu saptanmıştır. *Aspergillus fumigatus* PCR ABPA tanısında kültüre göre daha duyarlıdır ve antifungal tedavinin etkinliğini izlemek için kullanılabilir. Diğer immünolojik testlere (serum total IgE, *A.fumigatus'a* özgü IgE ve IgG) ek olarak, solunum örneklerinde *A.fumigatus* PCR ve galaktomannan, ABPA tanısına destek olması amacı ile kullanılır (48-51).

Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testleri ABPA için tanısal olmamasına rağmen takip sırasında tedavi yanıtını izlemek için faydalıdır. ABPA'da total akciğer kapasitesi, vital kapasite ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacimde (FEV1) azalma vardır. Erken evrelerde geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu varken ilerleyen evrelerde ise akciğerin karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde düşüş saptanır (52, 53).

Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisi

Parankimal opasiteleri (genellikle üst loblar), mukus tıkacına bağlı atelektazileri ve bronşektazinin karakteristik bir takım bulgularını gösterebilir. Bu bulgular bronş-

ların kalınlaşmış duvarları nedeniyle 'tramvay hattı' gölgeleri, bronş duvarı kalınlaşması ile birlikte intrabronşiyal eksüdalara bağlı 'eldivenli parmak gölgeleri', ektazik bronşların varlığı nedeniyle 'paralel çizgiler', bronş duvarı kalınlaşması veya sakküler bronşektazi nedeniyle 'halka gölgeleri' ve mukusla dolu bronşlara bağlı 'diş macunu gölgeleri' olarak sayılabilir. Mukus tıkanmasına bağlı perihiler opasiteler hiler adenopatiyi taklit edebilir. Kistik fibrozis'te hastalığa bağlı bulgular ön planda olduğu için akciğer grafisinin ABPA tanısında rolü sınırlıdır (54, 55).

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) santral bronşektazi saptanması ABPA'nın ayırt edici özelliklerinden biridir ve üçten fazla lobu etkileyen bronşektazi tanıyı kuvvetle düşündürür. ABPA'da görülen bronşektazi tipik olarak merkezidir (akciğer parankiminin orta kısmının medial üçte ikisini içeren bronşektazi) ancak periferik bronşektazi de saptanabilir. Bronşektaziye ek olarak, YRBT'de nodüller, mukus tıkacı, tomurcuklu ağaç opasiteleri, yüksek atenüasyonlu mukus, atelektazi, periferik hava sahası konsolidasyonu, buzlu cam atenüasyonu, mozaik perfüzyon ve hava hapsi bulunabilir. Mukus tıkaçları segmental, lober veya total atelektaziye neden olabilir. Yüksek atenüasyonlu mukus ve bronşektazi ciddi hastalık ve tekrarlayan alevlenmelerin göstergeleridir. Ayrıca bronşektazi varlığı remisyona girmeyi zorlaştırır. İlerleyen evrelerde pulmoner fibrozis gelişen hastalarda pnömotoraks görülebilir (54-59).

ABPA, klinik ve YRBT bulgularına göre radyolojik olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (60).

- Serolojik-ABPA (ABPA-S): ABPA'nın tanı kriterlerini karşılar, YRBT'de ABPA bulgusu yoktur.
- Bronşektazi-ABPA (ABPA-B): Bronşektazi varlığı ile birlikte ABPA'nın tanı kriterlerini karşılar.
- ABPA-Yüksek atenüasyonlu mukus (ABPA-YAM): ABPA ile birlikte YRBT'de yüksek atenüasyonlu mukus varlığıdır.
- ABPA-Kronik plöropulmoner fibrozis (ABPA-KPF): Mukoid impaksiyon (veya YAM) olmaksızın fibrozu düşündüren en az iki radyolojik özellik (fibrokaviter lezyonlar, pulmoner fibrozis veya plevral kalınlaşma) ile ABPA'nın tanı kriterlerini karşılar.

Toraks Manyetik Rezonans Görüntüleme

ABPA tanısında çocuklarda YRBT taramasına göre daha az duyarlıdır ve rutin klinik uygulamada kullanılmamaktadır**.** Ters çevrilmiş mukoid çarpma sinyali KF'de ABPA tanısı için hem spesifik hem de sensitiftir (61).

ABPA Tedavisi

Kistik fibrozis ve ABPA'lı hastaların tedavi kararını vermek güçtür çünkü ABPA'nın bazı klinik özellikleri KF'li hastalarda bakteriyel enfeksiyon, astım veya çeşitli başka nedenlere bağlı alevlenmelerle benzerdir. Cystic Fibrosis Foundation konsensüs konferansı kılavuzuna göre, kesin ABPA teşhisi konulan hastalara ABPA tedavisi başlanmalıdır (62). Solunum fonksiyonu stabil olan, sadece *A.fumigatus*'un serolojik kanıtları olan ve yeni klinik özellikleri olmayan hastalar ABPA için tedavi edilmemelidir. Bununla birlikte hastalarda radyografik infiltratlar olsun veya olmasın *A.fumigatus* bulgularının olduğu ve akciğer fonksiyonlarının kötüleştiği durumlarda önce KF ile ilişkili pulmoner enfeksiyon için tedavi denemesi yapılmalıdır. Tedaviye yanıt vermeyen ve *A.fumigatus* kanıtı olan hastalarda ABPA tedavisine başlanmalıdır. Yeni radyografik infiltratlarla pulmoner dekompansasyon gelişen, serum total IgE düzeyi 500-1000 IU/mL arasında olan, *A. fumigatus* öyküsü olan ve KF alevlenmesi için tedaviye yanıt vermeyen hastaların çoğunda ABPA vardır ve ABPA tedavisine iyi yanıt verir (34, 62). ABPA tedavisindeki ana ilaçlar sistemik glukokortikoidler ve antifungal ajanlardır. Tedavinin hedefleri ABPA'nın akut evresini tedavi etmek, KF semptomlarını kontrol etmek, ABPA'nın pulmoner alevlenmelerini önlemek ve son evre hastalığa ilerlemeyi önlemektir. Aynı zamanda tedavi seçenekleri minimum yan etki göstermelidir. Yetersiz ve gecikmiş tedavi ise pulmoner fibrozis, bronşektazi ve solunum fonksiyon kaybı gibi komplikasyonlara yol açabilir (63).

Steroid Tedavisi

Akut ABPA'da sistemik kortikosteroidler ilk tedavi seçeneğidir.

Oral kortikosteroidler: Kistik fibrozis ve ABPA'lı hastalar için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir (34). Kortikosteroidlerin kullanımı klinik deneyime dayanmaktadır çünkü randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Prednizolon en yaygın kullanılan kortikosteroiddir. Tüm hastalarda başlangıç tedavisi olarak 0,5–2,0 mg/kg/gün dozunda (veya eşdeğer bir steroid) prednizolon kullanılmalıdır. İki haftalık bir sürenin ardından doz, günlük dozu yarıya düşerek ya da gün aşırı 0,5-2,0 mg/kg prednizolon olarak değiştirilmelidir. Hastalar klinik iyileşme belirtileri gösterdiğinde kortikosteroidler, 2 haftada bir azaltılarak, birkaç aylık sürede kesilmelidir. Bazı hastalarda kortikosteroid azaltımı sırasında nüks olabilir, bu gibi durumlarda kortikosteroid dozunun artırılması ve itrakonazol eklenmesi genellikle yararlıdır (33,64).

İnhale Steroidler: İnhale steroidlerin sistemik steroidlere oranla yan etkileri daha azdır ancak immünolojik aktiviteyi kontrol etmede etkisiz oldukları bilinmektedir ve ABPA'da birinci basamak tedavide yeri yoktur (65).

*Pulse Steroid Tedavisi***:** ABPA'da intravenöz pulse steroid tedavisi günlük kortikosteroidlerle yan etkileri olan veya standart dozlarda oral steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır. Pulse steroid tedavisi, her ay art arda üç gün boyunca günlük olarak intravenöz infüze edilen metilprednizolondan oluşur**.** Çalışmaların çoğunda intravenöz pulse steroid tedavisi iyi tolere edilmiş ve hastalar 6-12 ay sonra tedaviyi bırakabilmiştir (66,67).

Antifungal Tedavi

İtrakonazol azol grubu antifungal bir ilaçtır. İtrakonazolün kendi başına herhangi bir anti-inflamatuar veya immünomodülatör özelliği yoktur (68). Bu nedenle KF ve ABPA'lı hastalarda başlangıç tedavisi için tek başına antifungal kullanımı önerilmez ve sadece kortikosteroidlerle birlikte başlanmalıdır. Kistik Fibrozis Temel Uzlaşı Konferansı başlangıç dozunun 5 mg/kg/gün olmasını önermektedir. Azole dirençli Aspergillus türlerinin ortaya çıkma riski nedeniyle tedavi süresi kısa (3-6 ay) olmalıdır (68-70).

Yeni azollerin (vorikonazol, posakonazol ve isavukonazol) ABPA'daki etkinlikleri açısından az sayıda çalışma yapılmıştır. Vorikonazol tedavisinin solunum fonksiyon testlerinde radyolojik ve serolojik testlerde önemli bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca KF'li hastalarda vorikonazol tedavisi ile serum total IgE düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (70,71). Bir çalışmada, itrakonazol ve vorikonazole kıyasla posakonazol ile A.fumigatus'a özgü IgE'de anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur (72). Posakonazol ile FEV1'de ve serolojik parametrelerde iyileşme olduğu bildirilmiştir (73).

Monoklonal antikorlar

Omalizumab: Anti-IgE monoklonal antikorudur. Kistik fibrozis ve ABPA'lı çocuklarda 2-4 haftada bir 300-5).0 mg arasında değişen dozlarda omalizumab ile FEV1'de iyileşme, solunum semptomlarında azalma ve çoğu hastada glukokortikoid kullanımında azalma saptanmıştır. Kistik fibrozis ve ABPA'lı hastalarda yapılan omalizumab çalışmasını içeren sistematik bir derlemede yararı belirlemek için kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (74,75).

Mepolizumab: Anti-interlökin (IL)-5 monoklonal antikorudur. KF'li hastalarda görülen ABPA'da kullanımıyla ilgili çok az çalışma vardır. Steroid, azol ve omalizumab ile tekrarlayan ABPA'sı olan ve yan etkiler nedeniyle ilaçları tolere edemeyen KF'li bir erişkin olguda mepolizumab tedavisinin iyi tolere edildiği ve önemli ölçüde klinik iyileşme sağladığı bildirilmiştir (76).

Benralizumab: IL-5 reseptörünün alfa zincirine yönelik bir monoklonal antikordur. Bronşiyal mukus tıkaçlarını temizlediği, geri dönüşü olmayan hava yolu hasarını önlediği ve ABPA'lı hastaların prognozunu iyileştirdiği düşünülmektedir (77).

*Dupilumab***:** IL-4 reseptörünün alfa alt birimine bağlanan bir monoklonal antikordur. ABPA'lı hastaların vaka raporlarında dupilumab eklenmesi oral glukokortikoidin başarılı bir şekilde azaltılması ile ilişkilendirilmiştir (78,79).

Nebulize Amfoterisin B

Son dönem KF'ye bağlı akciğer hastalığı olan ve solunum fonksiyonu kötü olan bir pediatrik hastada öksürük, dispne, hipoksi ve oral kortikosteroid kullanımında azalma ile sonuçlanmıştır (80,81).

ABPA Tedavisinde İzlem

ABPA tedavisine başlandıktan sonra izlem klinik değerlendirme, serum total IgE düzeyleri, spirometri ve akciğer grafisi ile yapılır. Aspergillus fumigatus'a özgü IgE ve IgG'yi tedavi sırasında ölçmek yararlı değildir çünkü seviyeleri klinik veya radyolojik iyileşme ile ilişkili değildir. Serum total IgE konsantrasyonları ilk yıl içerisinde 6-8 haftada bir ölçülmelidir (82). Tedavinin amacı IgE seviyelerini 8 hafta içerisinde %35-50 oranında azaltmaktır. Kötüleşen solunum semptomları ve radyolojik bulguların ortaya çıkması ile birlikte artan bir total IgE seviyesi ABPA'nın alevlenmesini düşündürür (83). Tedavi sırasında KF'li hastaların rutin tedavileri ile olan ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurulmalıdır. KFTR modülatörleri antifungal ilaçlarla etkileşime girebilir. Örneğin LUM'un sitokrom P5) 0-3A'yı indükleyen etkisi oral antifungal ilaçların kan düzeylerini etkileyebilir. Bu nedenle modülatör tedavi kullanan hastalarda ABPA tedavisi başlarken ilaç etkileşimleri açısından Farmakoloji uzmanı ile hasta konsülte edilmeli, gerekli ise doz ayarlaması yapılmalı ve yan etkiler açısından yakın takip edilmelidir (5).

Aspergilloma

Aspergillus hifleri ile birlikte hücresel debris ve mukustan oluşan bir mantar topudur. Noninvaziv bir kronik pulmoner aspergillozis türüdür. Aspergillom önceden var olan pulmoner kavitede büyüyerek semptom geliştirirse tedavi gerekir. Hemoptizi en şiddetli bulgusudur. Kavitenin bronşa açılması durumunda fiberoptik bronkoskopi ile görüntülenebilir. Oral antifungal ajanlar veya intravenöz amfoterisin B ile tedavi başarısı düşüktür. Aspergillomu temizlemek için lobektomi veya marsupiyalizasyon cerrahisi gerekebilir ancak altta yatan akciğer hastalığı nedeniyle yüksek morbidite ve mortalite riski vardır. Ameliyat edilemeyen hastalar için antifungal ajanların perkütan veya intrabronşiyal kateter yoluyla intrakaviter uygulanması bir miktar klinik iyileşme sağlayabilir (84, 85).

İnvaziv Pulmoner Aspergillozis

İnvaziv pulmoner aspergillozisde (İPA) enfeksiyon dokular arasında ilerleyerek damar invazyonu yapar ve takibinde parankimal nekroz gözlenir. İnvaziv pulmoner aspergillozisde nötropeni veya kortikosteroidlerin neden olduğu immünosupresyon başta olmak üzere immün yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkar. Kistik fibrozisli hastaların hava yollarında Aspergillus'un yaygın bulunmasına karşın İPA son derece nadir görülür. Ancak yoğun bakım ünitelerindeki son dönem KF hastalarında ve akciğer transplantasyonundan sonra bağışıklığı baskılanmış KF hastalarında sıklıkla Aspergillus trakeobronşiti şeklinde gelişebilir. Çoğunlukla transplant sonrası ilk 3 ayda ortaya çıkar ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Hastalarda genellikle ateş, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve öksürük vardır. Bazı durumlarda hemoptizi ve pnömotoraks gelişebilir. Histopatolojik inceleme farklı özellikler gösterebilir: 1) obstrüktif bronşiyal aspergillozis 2) ülseratif trakeobronşit (trakeobronşiyal mukoza ve kıkırdak invazyonu ile karakterize edilir) 3) psödomembranöz trakeobronşit (iltihaplanma ve trakeobronşiyal ağacın invazyonu ile karakterizedir). İnvaziv pulmoner aspergillozis genellikle sistemik azol tedavisi ile tedavi edilir. Tedavide vorikonazol ve amfoterisin B kullanılabilir. Vorikonazol ile başlangıç tedavisinin daha iyi sağkalım ve tedavi yanıtıyla ilişkili bulunması nedeniyle amfoterisin B ile birincil tedavi önerilmemektedir (86,87).

Pratik noktalar

- KF'de Aspergillus ile ilişkili başlıca klinik durumlar; Aspergillus kolonizasyonu, Aspergillus bronşiti, Aspergillus duyarlılığı, Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), aspergilloma ve invaziv pulmoner aspergillozistir.
- ABPA, astım veya KF'li hastalarda *Aspergillus fumigatus* antijenlerine karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonudur.
- Uygun tedaviye yanıt vermeyen öksürük, balgam miktarında artış veya balgam renginde değişiklik, hırıltı, nefes darlığı, yeni başlayan ateş, kilo kaybı ve başka bir nedenle açıklanamayan solunum fonksiyonlarında düşme ve akut/subakut klinik kötüleşme ABPA'nın başlıca klinik bulgularıdır.
- ABPA teşhisi konulan hastalara tedavi başlanmalıdır. Tedavide sistemik kortikosteroidler ve antifungaller kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. Eur Respiratory J 2015; 5): 670- 79.
2. Bell S C, Mall M A, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respiratory Med 2020; 8: 65- 124.
3. Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 299-323.
4. Sudfeld CR, Dasenbrook EC, Merz WG,et al. Prevalence and risk factors for recovery of filamentous fungi in individuals with cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis 2010; 9: 110-6.
5. Pihet M, Carrere J, Cimon B, et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis–a review. Med. Mycol 2009; 47: 387-97.
6. Eickmeier O, Rieber N, Eckrich J, et al. Immune response, diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis lung disease. Curr Pharm Des 2013; 19: 3669-78.
7. Lv Q, Elders BBLJ, Warris A, et al. *Aspergillus*-related lung disease in people with cystic fibrosis: can imaging help us to diagnose disease? Eur Respir Rev 2021;30: 210103
8. Burgel PR, Paugam A, Hubert D, Martin C. Aspergillus fumigatus in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. Infect Drug Resist 2016; 9: 229-38.
9. Saunders RV, Modha DE, Claydon A, et al. Chronic Aspergillus fumigatus colonization of the pediatric cystic fibrosis airway is common and may be associated with a more rapid decline in lung function. Med Mycol 2016; 54: 537-43.
10. Breuer O, Schultz A, Garratt LW, et al. Aspergillus infections and progression of structural lung disease in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: 688-96.
11. Breuer O, Schultz A, Turkovic L, et al. Changing prevalence of lower airway ınfections in young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:590-9.
12. Sabino R, Ferreira JA, Moss RB, et al. Molecular epidemiology of Aspergillus collected from cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2015;14:474-81.
13. de Vrankrijker AM, van der Ent CK, van Berkhout FT, et al. Aspergillus fumigatus colonization in cystic fibrosis: implications for lung function? Clin Microbiol Infect. 2011;17:1381-6.
14. Margalit A, Kavanagh K. The innate immune response to Aspergillus fumigatus at the alveolar surface. FEMS Microbiol Rev 2015;39:670-87.
15. Emiralioğlu N, Doğru D, Doğan Ö, et al. Diverse clinical characteristics of Aspergillus growth in patients with cystic fibrosis. Turk J Pediatr 2020;62:560-8.
16. Hong G, Psoter KJ, Jennings MT, et al. Risk factors for persistent Aspergillus respiratory isolation in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2018; 17: 624-30.
17. Smith K, Rajendran R, Kerr S, et al. Aspergillus fumigatus enhances elastase production in Pseudomonas aeruginosa co-cultures. Med Mycol 2015; 53: 65).-55.
18. Harun SN, Wainwright CE, Grimwood K, et al. Aspergillus and progression of lung disease in children with cystic fibrosis. Thorax 2019; 74: 125-31.
19. Margalit A, Carolan JC, Kavanagh K. Bacterial interactions with Aspergillus fumigatus in the immunocompromised lung. Microorganisms 2021; 9: 435.
20. Cowley AC, Thornton DJ, Denning DW, Horsley A. Aspergillosis and the role of mucins in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2017;52:548-55.
21. Chotirmall SH, McElvaney NG. Fungi in the cystic fibrosis lung: by standers or pathogens? Int J Biochem Cell Biol 2014;52:161-73.
22. Chotirmall SH, Martin-Gomez MT. Aspergillus species in bronchiectasis: challenges in the cystic fibrosis and non-cystic fibrosis airways. Mycopathologia 2018; 183: 5).-59.
23. King J, Brunel SF, Warris A. Aspergillus infections in cystic fibrosis Journal of Infection 2016;72: 50-5.
24. Al Shakirchi M, Sorjonen K, Klingspor L, et al. The effects of Aspergillus fumigatus colonization on lung function in patients with cystic fibrosis. J Fungi 2021; 7: 944.
25. Ramsey K.A, Ranganathan S, Parkl J, et al. Early respiratory ınfection ıs associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 1111-6.
26. Woolnough K , Fairs A , Pashley CH , Wardlaw AJ . Allergic fungal airway disease: pathophysiologic and diagnostic considerations. Curr Opin Pulm Med 2015; 21: 39-47.
27. Al Shakirchi M, Sorjonen K, Klingspor L, et al. The Effects of Aspergillus fumigatus colonization on lung function in patients with cystic fibrosis. J Fungi (Basel) 2021; 7: 944.
28. Breuer O, Schultz A, Garratt L W, et al. Aspergillus ınfections and progression of structural lung disease in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: 688-96.
29. Fillaux J, Bremont F, et al. Assessment of Aspergillus sensitization or persistent carriage as a factor in lung function impairment in cystic fibrosis patients. Scand J Infect Dis 2012;44:842-7.
30. Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, Kerem E. Aspergillus bronchitis in cystic fibrosis. Chest 2006;130:222.
31. Chrdle A, Mustakim S, Bright-Thomas RJ, et al. Aspergillus bronchitis without significant immunocompromise. Ann N Y Acad 2012;1272:73-85.
32. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy 2015; 5):1765-78.
33. Sunman B, Ademhan Tural D, Ozsezen B, et al. Current approach in the diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Front. Pediatr 2020; 8:582964

34. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis- state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis 2003; 37 Suppl 3:S225-64.
35. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Chest 1999; 116:639-46.
36. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. ABPA Complicating Asthma ISHAM Working Group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy 2013; 43:850-73.
37. Maleki M, Mortezaee V, Hassanzad M, et al. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients using two different diagnostic criteria. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2020; 52: 104-11.
38. Carsin A, Romain T, Ranque S, Reynaud-Gaubert M, et al. Aspergillus fumigatus in cystic fibrosis: An update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy 2017; 72: 1632-42.
39. Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG. A 12-year longitudinal study of Aspergillus sensitivity in patients with cystic fibrosis. Chest. 1996; 110: 363-6.
40. Keown K, Abbott S, Kuzeljevic B, et al. An investigation into biomarkers for the diagnosis of ABPA and aspergillus disease in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2019; 54: 1787-93.
41. Casaulta C, Fluckiger S, Crameri R, et al. Time course of antibody response to recombinant Aspergillus fumigatus antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. Pediatric Allergy and Immunology 2015; 16: 217-25.
42. Fricker-Hidalgo H, Coltey B, Llerena C, et al. Recombinant allergens combined with biological markers in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients. Clin Vaccine Immunol. 2010; 17: 1330-6.
43. Knutsen AP, Hutcheson PS, Slavin RG, KurupVP. IgE antibody to Aspergillus fumigatus recombinant allergens in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy 2004; 59: 198-203.
44. Hartl D, Latzin P, Zissel G, et al. Chemokines indicate allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:370-6.
45. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Indian J Med Res 2020; 151: 529-49.
46. Ringer S, Hipler UC, Elsner P, et al. Potential role of the cellular allergen stimulation test (CAST) in diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 314-8.
47. Gernez Y, Waters J, Mirković B, et al. Blood basophil activation is a reliable biomarker of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Eur Respir J 2016; 47: 177-85
48. Chakrabarti A, Sethi S, Raman DS, Behera D. Eight-year study of allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Indian teaching hospital. Mycoses 2002; 5): 295-9.
49. Hogan C, Denning DW. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related allergic syndromes. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32: 682-92.
50. Denning DW, Park S, Lass-Florl C, et al. High-frequency triazole resistance found In nonculturable Aspergillus fumigatus from lungs of patients with chronic fungal disease. Clin Infect Dis 2011; 52: 1123-9.
51. Baxter CG, Dunn G, Jones AM, et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 560-6.
52. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 2009; 135: 805-26.
53. Kraemer R, Delosea N, Ballinari P, et al. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. AmJ Respir Crit Care Med 2006;174:1211-20.
54. Lynch DA. Imaging of asthma and allergic bronchopulmonary mycosis. Radiol Clin North Am 1998; 36: 129- 42.
55. Agarwal R, Khan A, Garg M, et al. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. World J Radiol 2012; 4: 141-50.
56. Ward S, Heyneman L, Lee MJ, et al. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. AJR Am J Roentgenol 1999; 173: 937- 42.
57. Sunzini F, Barbato C, Canofari C, et al. Clinical and radiological signs of ABPA associated with airways infection with Aspergillus in the absence of specific IgE. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2016; 48: 202-4.
58. Neeld DA, Goodman LR, Gurney JW, et al. Computerized tomography in the evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Respir Dis 1990; 142:1200-5.
59. Logan PM, Muller NL. High-attenuation mucous plugging in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Can Assoc Radiol J 1996; 47: 374-7.
60. Agarwal R, Khan A, Gupta D, et al. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus. PLoS One 2010;5:15346.
61. Dournes G, Berger P, Refait J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: mr ımaging of airway mucus contrasts as a tool for diagnosis. Radiology 2017; 285: 261-9.
62. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Ann Thorac Med 2017; 12: 74-82.
63. Patel AR, Patel AR, Singh S, et al. Treating allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review. Cureus 2019; 11: 5).38.
64. Mahdavinia M, Grammer LC. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A review and update. Ther Adv Respir Dis 2012; 6: 173-87.

65. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, et al. A. Role of inhaled corticosteroids in the management of serological allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Intern Med 2011; 50: 855-60.
66. Cohen-Cymberknoh M, Blau H, Shoseyov D, et al. Intravenous monthly pulse methyl prednisolone treatment for ABPA in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2009; 8: 253-7.
67. Singh Sehgal I, Agarwal R. Pulse methylprednisolone in allergic bronchopulmonary aspergillosis exacerbations. Eur Respir Rev 2014; 23:149-52.
68. Denning DW, Van Wye JE, Lewiston NJ, Stevens DA. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. Chest 1991; 100: 813-9.
69. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 952-7.
70. Hilliard T, Edwards S, Buchdahl R, et al. Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2005; 4: 215-20.
71. Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. J Asthma 2012; 49: 423-33.
72. Periselneris J, Nwankwo L, Schelenz S, et al. Posaconazole for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 1701-3.
73. Patel D, Popple S, Claydon A, et al. Posaconazole therapy in children with cystic fibrosis and Aspergillus-related lung disease. Med Mycol 2020; 58: 11-21.
74. Tanou K, Zintzaras E, Kaditis AG. Omalizumab therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: a synthesis of published evidence. Pediatr Pulmonol 2014; 49: 503-7.
75. Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD010288.
76. Boyle M, Mulrennan S, Morey S, et al. Mepolizumab use in cystic fibrosis-associated allergic bronchopulmonary aspergillosis. Respirol Case Rep 2020; 9: e00696.
77. Tomomatsu K, Sugino Y, Okada N, et al. Rapid clearance of mepolizumab-resistant bronchial mucus plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab treatment. Allergol Int 2020; 69: 636-638.
78. Ali M, Green O. Dupilumab: a new contestant to corticosteroid in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Oxf Med Case Reports 2021;2021: omaa029.
79. Mikura S, Saraya T, Yoshida Y, et al. Successful treatment of mepolizumab- and prednisolone-resistant allergic bronchopulmonary aspergillosis with dupilumab. Intern Med 2021; 60: 2839-42.
80. Ram B, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. A pilot randomized trial of nebulized amphotericin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Asthma 2016; 53: 517-24.
81. Hayes D, Jr, Murphy BS, Lynch JE, Feola DJ. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Pediatr Pulmonol 2010; 5): 115).-8.
82. Ricketti AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. JAllergy Clin Immunol 1984; 74: 68-71.
83. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, et al. Clinical significance of decline in serum IgE levels in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Respir Med 2010; 104: 204-10.
84. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev 2011; 20: 156-74.
85. Kohno S, Kobayashi T, Kakeya H, Miyazaki Y. Pulmonary aspergilloma, diagnosis and treatment. Kekkaku 2003; 7: 757-63.
86. Massam J, Bitnun A, Solomon M, et al. Invasive aspergillosis in cystic fibrosis: a fatal case in an adolescent and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 2011; 302: 178-80.
87. Mosquera RA, Estrada L, Clements RM, Jon CK. Early diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in a patient with cystic fibrosis. BMJ Case Rep 2013; 2013: bcr2013201360.

4.6.b. Candida Enfeksiyonlarının Tedavisi

Kistik fibrozis'te solunum yolunda mukus akışkanlığının ve mukosilier klirensin azalması, solunan bakteri ve mantar konidilerinin tutunmasına kolaylaştırır ve mikroorganizmaların büyümesi için uygun ortam sağlar (1-3). Candida'lar, normal ağız florasında sıklıkla bulunan mantarlardır (4). Kistik fibrozis hastalarında oral ve genital kandidiyazis, kateter enfeksiyonları ve akciğer nakli sonrası enfeksiyonlara neden olur (5). Candida pnömonisi, uzun süreli antibiyotik kullanımı, hematolojik malignite veya şiddetli immünsupresif durumlarda predispoze olabilen dissemine kandidiyazisin bir parçası olarak görülür ve tanısı spesifik bir klinik veya radyolojik bulgu olmadığından zordur. Yüksek bir mortalite ve morbidite nedenidir (6).

Antibiyotiklerin, oral ve inhale steroidlerin KF hastalarında sık ve tekrarlayan kullanımları Candida türlerinin oral kolonizasyonuna neden olmaktadır. En sık izole edi-

len *C. albicans* iken sırasıyla *C. dubliensis, C. tropicalis, C. glabrata, C. parapsilosis* belirlenmiştir (7). Ülkemizde KF'li hastalarda yapılan bir çalışmada, balgam ve derin boğaz sürüntü kültürlerinde %62.5 *C. albicans,* %12,5 *C. parapsilosis,* %10,4 *C. dublinensis* belirlemiştir (8). Özellikle amoksisilin, azitromisin, üçüncü kuşak sefalosporinler ve oral vankomisin kullanımı, hem Candida kolonizasyonu görülme oranını hem de yükünü artırmaktadır (9). Kistik fibrozisli hastaların bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde nadiren saptanırlar ve bu durum sağlıklı kişilerde de kolonize olan Candida'nın patojenitesi ve klinik önemi ile ilgili şüphe oluşturur (10). Kistik fibrozis hastalarında *C. dubliniensis* varlığı zamanla akciğer fonksiyonlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir (11).

Kistik fibrozis hastaları için oral kavitenin rezervuar olabileceği değerlendirilmiştir (12). Kistik fibrozis ve non-KF bronşektazi hastalarında Candida türlerinin yüksek prevelansı gösterilmiş ancak bunun iyi huylu kolonizasyon veya oral kontaminasyon nedeniyle tedavi gerektirmeyebileceği değerlendirilmiştir (13). Oral Candida taşıyıcılığı, özellikle FEV1'i ve VKİ'si daha düşük KF hastalarında daha yüksek oranda saptanmıştır (14,15). KF'li hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar yaygın görüldüğü ve bakteriler ile kronik kolonizasyon sık olduğu için, eş zamanlı mantar enfeksiyonları da görülebilir. Bu tür polimikrobial enfeksiyonların KF hastaları üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler sınırlıdır (16). Kistik fibrozisli hastalarda Candida varlığının, PA'nın patojenitesini artırdığı değerlendirilmiştir (5).

Candida türleri KF hastalarının balgam kültürlerinde üreyebilir. Kistik fibrozis'te çok sayıda ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin faydaları tartışılmaz olsa da mukozal yüzeylerde Candida türlerinin aşırı büyümesine neden olabilir. Bu kültürlerin çoğunda Candida, oral kontaminasyondan kaynaklanabileceği gibi solunum yollarının kolonizasyonu da mümkündür. Candida türlerinin KF'de alt solunum yollarında enfeksiyon yapabileceğine yönelik güncel bir kanıt yoktur (17). Bir çalışmada klinik ve radyolojik pnömoni kanıtı olan 77 kritik hastada BAL veya trakeal aspirat kültürlerinde Candida üremesine rağmen otopsilerinde hiçbirinde Candida pnömonisi kanıtı gösterilememiştir (18). Alerjik bronkopulmoner aspergilloz dışında KF'deki mantar enfeksiyonlarının tedavisine yönelik fikir birliği oluşmamıştır (10). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu, solunum sekresyonlarında Candida üremesinin, genellikle kolonizasyonu gösterdiğini ve nadiren antifungal tedavi gerektiğini bildirmektedir (19). Benzer şekilde Avrupa kaynaklı rehberler de solunum örneklerinden Candida izolasyonunun, kolonizasyon olarak değerlendirilmesini ve tek başına tedavi edilmeyi gerektirmediğini değerlendirmektedir (20). Royal Brompton Hastanesi KF rehberinde ağızda görülebilen beyaz plakların varlığında lokal nistatin tedavisi önerilir. Normalde BAL'da Candida görülmez. Ancak nazofarengeal yol ile girilerek BAL alınırsa, kontaminasyon nedeniyle BAL'da Candida saptanabilir. Bronkoalveolar lavajda üreme olması ve hastada klinik bulguları açıklayacak başka patojen mikroorganizma saptanamaması durumunda iki haftalık flukanazol tedavisi önerilmekte ve çok nadiren BAL'da diğer organizmaların yokluğunda intravenöz tedavi ile klinik iyileşme görülebildiğini bildirmektedir (21).

Candida kolonizasyonu, ağır bulguları olan KF hastalarında daha ön planda gibi gözükmektedir. Ancak Candida eradikasyonunun KF kliniğine bir katkısının olup olmayacağı belirsizdir. Ayrıca, ağır bulguları olan KF hastalarında Candida kolonizasyonuna katkısı olan sık antibiyotik, sistemik ve inhaler steroid, diyabet gelişimi gibi faktörlerin de yapılacak çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Candida'nın KF'li hastaların akciğerlerinde önemli bir rol üstlenen bir patojen olup olmadığı yeni çalışmalarla netleştirilmelidir.

Pratik noktalar

- KF hastalarında balgam kültüründe Candida üremesi, sıklıkla ağız florası kolonizasyonunu gösterir ve tedavi önerilmez.
- BAL'da Candida üremesi olması durumunda, hastada akut pulmoner alevlenme semptomları varsa ve klinik bulguları açıklayacak başka patojen mikroorganizma saptanamadıysa, Candida tedavi edilmelidir.

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. Dogru D, Çakır E, Şişmanlar T, et al. Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 541-8.
3. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. Lancet. 2003;361(5):681–9.
4. Erkose Genc G, Ozel S, et al. Sağlıklı kişilerde oral Candida kolonizasyonu sıklığının araştırılması. ANKEM Derg 2014;28: 26-31.
5. Chotirmall SH, McElvaney NG. Fungi in the cystic fibrosis lung: Bystanders or pathogens? Int J Biochem Cell Biol 2014; 52: 161-73.
6. Shweihat Y, Perry J, Shah D. Isolated Candida infection of the lung. Respir Med Case Reports 2015; 16: 18-9.
7. Muthig M, Hebestreit A, Ziegler U, et al. Persistence of Candida species in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. Med Mycol 2010; 48: 56-63.
8. Güngör Ö, Tamay Z, Güler N, et al. Frequency of fungi in respiratory samples from Turkish cystic fibrosis patients. Mycoses 2013; 56: 123-9.
9. Gammelsrud KW, Sandven P, Høiby EA, et al. Colonization by Candida in children with cancer, children with cystic fibrosis, and healthy controls. Clin Microbiol Infect 2011;17:1875-81.
10. Renner S, Nachbaur E, Jaksch P, et al. Update on respiratory fungal infections in cystic fibrosis lung disease and after lung transplantation. J Fungi (Basel) 2020; 6: 381.
11. Al Shakirchi M, Klingspor L, Bergman P, et al. A 16-year retrospective study on fungal prevalence and diversity in patients with cystic fibrosis: Candida dubliniensis was associated with a decline in lung function. Int J Infect Dis 2020; 96: 663-70.
12. Soares L, Lepesqueur S, Hiromi M, et al. Oral prevalence and antifungal susceptibility of Candida species in cystic fibrosis patients. Arch Oral Biol 2020; 116: 104772.
13. Cuthbertson L, Felton I, James P, et al. The fungal airway microbiome in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. J Cyst Fibros. 2021;20: 295-302.
14. Chotirmall SH, O'Donoghue E, Bennett K, et al. Sputum Candida albicans presages FEV 1 decline and hospital-treated exacerbations in cystic fibrosis. Chest 2010; 138: 1186-95.
15. Gileles-Hillel A, Shoseyov D, Polacheck I, et al. Association of chronic Candida albicans respiratory infection with a more severe lung disease in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 1082-9.
16. Leclair LW, Hogan DA. Mixed bacterial-fungal infections in the CF respiratory tract. Med Mycol 2010; 48: S125-32.
17. Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. Br Med Bull 2009; 89: 93-110.
18. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, et al. Significance of the isolation of Candida species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. Intensive Care Med 2009; 35: 1526-31.
19. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e1-50.
20. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. Intensive Care Med 2019; 5): 789-805.
21. Alexander S, Alshafi K, Al-yaghchi C, et al. Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis, Royal Brompton Hospital. Available on www.rbht.nhs.uk/childrencf. 2020: 1-310.

4.7. Kortikosteroid Kullanımı

İnflamasyon, KF akciğer hastalığının patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır. Tedavi edilmediği takdirde bu inflamasyon; hava yollarına hasar vermekte, bronşektazi ve solunum yetmezliğine neden olabilmektedir. Kistik fibtoziste anti-inflamatuar tedavinin geri dönüşümsüz akciğer hasarı gelişmeden önce, erken dönemde başlanması önerilmektedir. Kortikosteroidler güçlü anti-inflamatuar ajanlardır ve birçok hastalıkta bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır.

İnhale kortikosteroidler

Avrupa ve Amerika'da yayınlanan KF rehberlerine IKS kullanımı açısından bakıldığında; ABD'de Cystic Fibrosis Foundation (CFF) 6 yaş ve üzerindeki astım ya da ABPA'sı olmayan KF'li hastalarda rutin IKS kullanımını önermemektedir (1). Avrupa Kistik Fibrozis Derneği (ECFS) ise inflamasyonun KF akciğer hastalığında önemli bir yer tuttuğunu, KF'deki hava yolu inflamasyonunda nötrofil hâkimiyetinin var olduğunu belirtmekle birlikte eşlik edebilecek astımın tedavisi dışında IKS'nin KF hastalarında anti-inflamatuar tedavide kanıtlanmış bir faydası olmadığını belirtmektedir (2). İngiltere'den Royal Brompton Hastanesi'nin KF ile ilgili rehberinde ise IKS'nin düzenli bronkodilatör ihtiyacı olan semptomatik vizingi olan hastalarda kullanılması önerilmekte olup özellikle atopik ve balgam veya BAL'da eozinofil hâkimi-

yeti olan çocuklarda etkili olabileceği, hastalarda bronkodilatör ile reverzibilitenin dökümante edilmesinin ideal olacağı belirtilmektedir. Faydası kanıtlanmamış olduğundan, asemptomatik çocuklarda anti-inflamatuar ajan olarak kullanımı önerilmemektedir (3). Yine aynı rehberde, eğer IKS kullanılacaksa budezonid, flutikazon ya da siklosenid kullanılabileceği ancak kullanım sırasında IKS yan etkilerine dikkat edilmesi gerektiği belirtilmekte, IKS ile NTM enfeksiyonu arasında ilişki olabileceğine de değinilmektedir.

Sonuç olarak, IKS'nin asemptomatik KF'li hastalarda anti-inflamatuar ajan olarak kullanımının faydasını gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kistik fibrozis'teki inflamasyonun nötrofilik bir inflamasyon olması, KF'de bronşial hiperreaktiviteye neden olan mekanizmanın astımdakinden farklı olabilmesi ve IKS'nin KF'deki hava yollarındaki visköz mukus bariyerini geçmekte zorlanabilmesi IKS'nin KF hastalarındaki anti-inflamatuar etkinliğini olumsuz etkileyebilmektedir. Ayrıca, IKS'nin veriliş yolu, süresi ve dozu ile de sonuçların değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir. Ancak, çeşitli rehber ve yayınlarda IKS'nin semptomatik vizingi olan ve yararı kanıtlanmış hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir. Kullanımları sırasında IKS kullanımına bağlı oluşabilecek boy uzamasında azalma, Aspergillus izolasyonu, NTM enfeksiyonu görülmesi gibi yan etkiler dikkate alınmalı ve hastalar bu açıdan takip edilmelidir. Hastaların takip ve kontrollerinde IKS ihtiyacının devam edip etmediği ve kesilebilirliğinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Sistemik kortikosteroidler

Oral kortikosteroidler akut alevlenme dönemlerinde ya da uzun dönem tedavide KF'de kullanılmıştır. 2013-2017 yılları arasında 6-20 yaşları arasında akut alevlenme nedeni ile en az 12 gün hastanede yatan 53 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada steroid ile tedavi edilenlerde yatışın ortalarında FEV1'deki iyileşme daha az bulunmuş, taburculukta da ortalama FEV1 değerlerinde fark bulunmamıştır. Takipteki FEV1 değerlerinde ve bir sonraki akut alevlenmeye kadar geçen sürede de gruplar arasında fark bulunmamıştır (4). Kistik fibrozis'te akut pulmoner alevlenme tedavisinde steroidlerin faydalı olduğuna ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Kistik fibrozis'te uzun süreli oral steroid kullanımı ile ilgili yayınlanan bir derlemede ise 354 hastanın değerlendirildiği üç ayrı çalışmanın sonuçlarına yer verilmiştir. Çalışmalardan birinde gün aşırı 1mg/kg steroid kullanımının akciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı ve FEV1'deki değişimin plasebo grubuna göre anlamlı olduğu görülmüştür. Gün aşırı 2 mg/kg steroid kullanan grupta ise ilk 2 yılda plasebo grubu ile bir fark olmadığı görülmüştür. Lineer büyümede gerilik gün aşırı 2 mg/kg steroid kullanan grupta 6 aydan itibaren gün aşırı 1 mg/kg steroid kullanan grupta ise 24 aydan itibaren görülmüştür. Yan etkiler nedeni ile 2mg/kg steroid kullanan grupta çalışma erken sonlandırılmıştır. Tedavi sonlandırıldıktan 2 yıl sonra büyümenin yakalanmaya başladığı görülmüştür. Bu nedenle; risk-yarar analizinin gün aşırı steroid kullanımında iyi bir şekilde yapılması önerilmektedir (5).

Avrupa ve Amerika'da yayınlanan rehberlere oral steroid kullanımı açısından bakıldığında, ABD'de Cystic Fibrosis Foundation (CFF) 6 yaş ve üzerinde astımı veya ABPA'sı olmayan KF'li hastalarda akciğer fonksiyonunu, yaşam kalitesini iyileştirmek veya alevlenmeleri azaltmak için oral kortikosteroidlerin kronik kullanımını önermemektedir (1). Okul öncesi KF'li çocuklarda da ABPA tedavisi dışında sistemik steroidlerin rutin kullanımı potansiyel zararı yararından daha fazla olduğu için önerilmemektedir (6). Avrupa Kistik Fibrozis Derneği de eşlik edebilecek astımın tedavisi dışında oral steroid tedavisinin KF hastalarında kanıtlanmış bir faydası olmadığını belirtmektedir (2). İngiltere'den Royal Brompton Hastanesi'nin KF ile ilgili rehberinde ise oral steroid endikasyonlarının ABPA ve ciddi bronkospazm / küçük hava yolu hastalığı olduğu vurgulanmakta ve olumsuz yan etkileri nedeni ile anti-inflamatuar ajan olarak uzun dönem kullanımının kontraendike olduğu belirtilmektedir. Uzun dönem oral steroid kullanımında potansiyel yan etkiler olarak glukoz intoleransı, büyüme geriliği, hipertansiyon, daha nadiren de oral kandidiyazis, katarakt, osteoporoz ve Cushing Sendromu görülebilmektedir (3).

Sonuç olarak, astımı ya da ABPA'sı olmayan KF'li hastalarda glukoz intoleransı, büyüme geriliği, hipertansiyon, oral kandidiyazis, katarakt, osteoporoz ve Cushing Sendromu gibi olası yan etkiler nedeni ile uzun süreli oral

steroid kullanımı önerilmemektedir. Kistik fibrozis'te akut pulmoner alevlenme tedavisinde de steroidlerin faydalı olduğuna ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Pratik noktalar

- İnhale ya da oral kortikosteoidlerin KF'de anti-inflamatuar olarak kullanımı önerilmemektedir.
- KF'te inhale ya da oral kortikosteroidler, astım veya ABPA tanısı alan hastalarda endikedir.
- Oral kortikosteroid kullanımında hastalar diyabet, osteoporoz, Cushing sendromu, hipertansiyon ve katarakt gibi yan etkiler açısından dikkatle takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Mogayzel, Jr PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 680-9.
2. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17: 153-78.
3. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis 8th Edition 2020. www.rbht.nhs.uk/childrencf.
4. Muirhead CA, Lanocha N, Markwadth S, MacDonald KD. Evaluation of rescue oral glucocorticoid therapy during inpatient cystic fibrosis exacerbations. Pediatr Pulmonol 2021; 56: 891-900.
5. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for longterm use in cystic fibrosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No: CD000407.
6. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical practice guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for preschoolers with cystic fibrosis. Pediatrics 2016; 137: e20151784.

4.8. Dornaz Alfa Kullanımı

Kistik fibrozis'li hastalarda dornaz alfanın (rhDNase) 2.5 mg/gün inhale kullanımının (1 aydan fazla kullanıldığında, kullanıldığı süre boyunca), FEV1 ve FVC'de düzelmeye yol açtığı ve akciğer alevlenme sayısını azalttığı gösterilmiştir (1-8). Dornaz alfa, jet nebülizatör, E-flow Rapid veya I-neb özellikli nebülizatörle kullanılmalıdır (1,2). Nebüller 2-8 derecede buzdolabında tutulmalıdır, ancak 24 saati ve 30 dereceyi geçmeyen sıcaklıkta dışarıda beklemesinde de sakınca yoktur (1,3). Bölünmüş ya da artmış dozlarda kullanımı fazladan yarar sağlamamaktadır (1-3). Sabah ya da akşam kullanılması arasında etkinlik farkı yoktur (1,2). Kullanımından 30-60 dk sonra göğüs fizyoterapisi yapılmalıdır (1-3).

Dornaz alfanın KF'li ≥6 yaş tüm hastalarda (asemptomatik ve solunum fonksiyon testleri normal olsa bile) anti-inflamatuar koruyucu özelliğinden dolayı rutin kullanılması önerilir, ancak ≤ 5 yaş KF hastalarında rutin kullanımı önerilmemektedir. Bu küçük yaş grubunda semptomatik veya hafif-orta-ağır akciğer hastalığı bulunanlarda kullanılmalıdır (1-4). İlacın uzun süreli kullanımı etkin ve güvenilirdir. En sık görülen yan etkileri: Ses değişikliği, döküntü, boğaz ağrısı, gözlerde sulanma, kızarıklık, baş ağrısı ve rinittir (1,2). Diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında tedavi sırası: bronkodilatör, inhale mannitol/hipertonik salin, dornaz alfa, göğüs fizyoterapisi ve inhale antibiyotik olmalıdır (1,8). Hemoptizi ve pnömotoraks durumlarında kullanımına devam edilir, kesilmesi gerekmez (1,2).

KF'li hastalarda 14 gün medikal tedaviye rağmen açılmayan atelektazi durumlarında, fleksibl bronkoskopi ile atelektatik alana dornaz alfanın intrabronşiyal uygulanmasının (2.5 mg dornaz alfa, 7.5 mL 0.9% salin ile sulandırılarak) atelaktazide açılma sağladığı gösterilmiştir (5,6).

Dornaz alfa, KF'li 6 yaşın üzerindeki hastalarda "Pari sinus nebulizer" ile nazal yolla sinüslere uygulandığında kronik rinosinüzite bağlı üst solunum yolarındaki obstrüksiyonu giderme, nazal semptom skorunda iyileşmeye yol açma gibi olumlu etkilere neden olabilmektedir. Ancak bu yolla etkin ve güvenilir olarak yaygın kullanılabilmesi amacıyla, hedef KF'li hasta grubunun özelliğinin saptanması ve tedavi doz ile süresinin tanımlanması açısından kontrollü, geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (7).

Pratik Noktalar

- KF'li hastalarda dornaz alfanın 2.5 mg/gün inhale kullanımı (1 aydan fazla kullanıldığında, kullanıldığı süre boyunca), FEV1 ve FVC'de düzelmeye yol açar ve ak-

ciğer alevlenme sayısını azaltır. Jet nebülizatör, E-flow Rapid veya I-neb özellikli nebülizatörle kullanılmalıdır.

- Kullanımından 30-60 dk sonra göğüs fizyoterapisi yapılmalıdır.
- KF'li ve ≥6 yaş tüm hastalarda (asemptomatik ve solunum fonksiyon testleri normal olsa bile) anti-inflamatuar koruyucu özelliğinden dolayı rutin kullanılması önerilir, ancak ≤ 5 yaş KF hastalarında rutin kullanımı önerilmemektedir; Bu küçük yaş grubunda semptomatik veya hafif-orta-ağır akciğer hastalığı bulunanlarda kullanılmalıdır.
- KF'li hastalarda 14 gün medikal tedaviye rağmen açılmayan atelektazi durumlarında, fleksibl bronkoskop ile atelektatik alana intrabronşiyal uygulanması atelaktazide açılma sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. RhDNase (Dornase alfa, Pulmozyme). In: Dr Ian Balfour-Lynn, ed. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis; 8th ed. 2020: 98-100, 220.
2. Dayasiri K, Hull J, Rao S. NICE guidance on diagnosis and management of cystic fibrosis. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2021;106: 31-4.
3. Castellani C, Duff AJ, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17: 153–78.
4. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, et al. Cystic fibrosis. Lancet 2021; 397: 2195–211.
5. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, et al. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001;31: 383-8.
6. McLaughlin A, McGrath E, Barry R, et al. Treatment of lobar atelectasis with bronchoscopically administered recombinant human deoxyribonuclease in cystic fibrosis? Clin Respir J 2008; 2: 123-6.
7. Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. Sinusitis. In: Dr Ian Balfour-Lynn, ed. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis; 8th ed. 2020: 167-71.
8. Mogayzel P, Naureckas E, Robinson K, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Am J Respir Crit Care 2013; 187: 680-9.

4.9. Hipertonik Salin Kullanımı

Kistik fibrozis'li hastalarda KF transmembran regülatör proteini disfonksiyonu nedeni ile silyaların etrafındaki hava yolu yüzey sıvısı miktarı azalır. Dehidrate ve yapışkan koyu kıvamdaki mukus tabakasının kalınlığı giderek artar bu da mukosiliyer klirensi olumsuz etkileyerek persistan solunum problemlerine ve sonuç olarak bronşektaziye neden olur. Hipertonik salin (HS) tedavisinin mukosiliyer klirensi artırdığını gösteren çalışmalar vardır (1,2). Kistik fibrozis'li hastalarda HS kullanımının solunum fonksiyon testlerini ve akciğer temizleme indeksini artırdığını (LCI), egzersiz kapasitesini artırdığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini gösteren çalışmalar vardır (3-8). Hipertonik salin tedavisinin bu etkilerin yanı sıra anti-inflamatuar ve antienfektif özellikleri olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (9,10).

KF hastalarında alevlenmeler FEV1'de hızlı azalma, yaşam kalitesinde düşüklük, uzun dönemde artmış ölüm ve akciğer transplantasyonu ihtiyacı riski ile birliktedir. Hipertonik salin tedavisinin pulmoner alevlenme riskini azaltmasının yanı sıra alevlenme sırasında kullanımının da solunum fonksiyon testlerinde daha hızlı bir iyileşmeye yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (4,11).

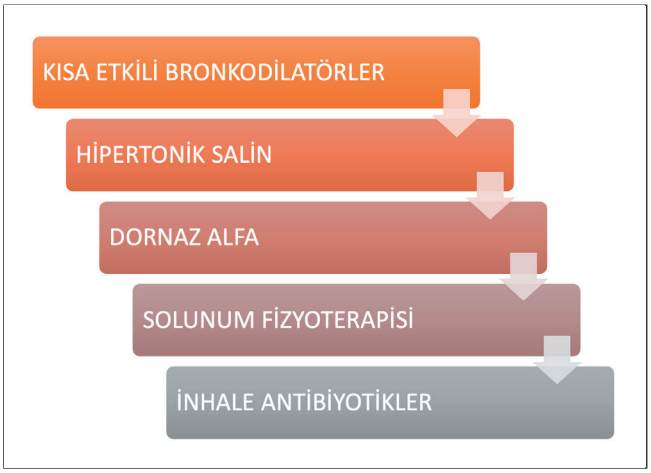
Uluslararası tedavi rehberleri orta derecede ve şiddetli akciğer hastalığı olan >6 yaş KF'li hastalarda solunum fonksiyonlarını iyileştirmek ve alevlenmeleri azaltmak için inhale HS'nin kronik kullanımını önermektedir (12,13).

Mukolitik ve hipertonik ajanların etki mekanizmaları ayrı olduğundan birbirlerinin yerine kullanılmazlar. Bir mukolitik ajan ve bir hipertonik ajanın birlikte kullanımı sinerjistik etki gösterebilir. Buna hastayı değerlendirilerek karar verilmesi uygundur.

Altı yaşın altındaki çocuklarda da HS'nin etkin ve güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar vardır (14-17). Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı (CFF), HS'nin 2-5 yaş arası kronik solunum semptomları olan hastalarda ya da akut pulmoner alevlenme sırasında kullanımını önermektedir (18). Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2019 kayıt sistemine göre 0-5 yaş arası HS kullanan hasta oranı %86,3'tür (19).

Hipertonik salin bazı hastalarda bronkokonstrüksiyona neden olabilir. Hipertonik salin tedavisi ile en sık rastlanılan yan etkiler öksürük ve bronkokonstrüksiyondur. Bu nedenle HS öncesinde bronkodilatör kullanılması önerilmektedir. İlk defa HS kullanacak hastaların, ilk dozunun hastanede verilmesi, uygulama öncesinde ve sonrasında spirometri ile solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilir. Hipertonik salin kullanımı sonrası FEV1'de %15'e kadar geçici bir düşüklük kabul edilebilir. Bronkospazm riski nedeniyle ağır akciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. "Hipertonik salin %7-Hyaluronik asit %1" kombinasyonu (Hyaneb®) kullanımının, KF'li hastalarda etkin ve güvenilir olduğu ve yan etkiler açısından sadece HS verilmesinden daha iyi tolere edildiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (20,21). Günde 2 kez, 4 ml olarak kullanılır. Uygulandıktan sonra fizyoterapi yapılmalıdır. Jet veya ultrasonik nebulizatörler ile kullanımı önerilmektedir.

Ülkemizde Hyaneb® 6 yaş üstü hastalar için geri ödeme kapsamındadır. Hipertonik salin uygulandıktan sonra fizyoterapi yapılmalıdır. Kistik fibrozis'li hastalarda aerosol ilaçların ve fizyoterapi uygulamalarının sırası önemlidir (Şekil 1). Bronkokonstrüksiyonu önleyebilmek için bronkodilatör verilmesini takiben mukoaktif tedaviler uygulanır. Bu tedavileri takiben fizyoterapi yapılması ve sonrasında eğer kullanıyor ise inhale antibiyotik ya da steroid gibi ilaçların verilmesi önerilir.



Şekil 1: KF'li hastalarda inhalasyon yolu ile verilen ilaçların ve fizyoterapinin uygulanma sırası.

Kistik fibrozis'li hastalarda HS solüsyonlarının karışım şeklinde hazırlanarak kullanılması da mümkündür. Fakat bu solüsyonlar ile irritan yan etkilerin daha fazla görülmesinin yanı sıra solüsyonların içinde KF hastaları için çok önemli bazı mikroorganizmalar üreyebileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu neden ile tek kullanımlık, steril solüsyonların kullanılması tercih edilir (22).

Pratik noktalar

- Uluslararası tedavi rehberleri orta derecede ve şiddetli akciğer hastalığı olan, >6 yaş KF'li hastaların akciğer fonksiyonunu iyileştirmek ve alevlenmeleri azaltmak için inhale HS'nin kronik kullanımını önermektedir.
- Hipertonik salinin, 2-5 yaş arası kronik solunum semptomları olan hastalarda ya da akut pulmoner alevlenme sırasında kullanımını önerilmektedir.
- İlk defa HS kullanacak hastaların, ilk dozunun hastanede verilmesi, uygulama öncesinde ve sonrasında spirometri ile solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilir.
- Hipertonik salin bronkokonstrüksiyon yapabileceği için tedavi öncesinde bronkodilatör verilmesi ve tedaviyi takiben 30-60 dk içinde solunum fizyoterapisi yapılması önerilir.
- Ülkemizde 6 yaş üstü hastalar için geri ödeme kapsamında olan Hyaneb® (Hipertonik salin %7–Hyaluronik asit %1 kombinasyonu) etkin ve güvenilirdir ve yan etkiler açısından sadece HS'den daha iyi tolere edilir.

Kaynaklar

1. Robinson M, Regnis JA, Bailey DL, et al. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1503-9.
2. Robinson M, Hemming A, Regnis J, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance inpatients with cystic fibrosis. Thorax 1997; 52: 900-3.
3. Amin R, Subbarao P, Jabar A, et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. Thorax 2010; 65: 379-83.

4. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 2006; 354: 229-40.
5. Eng PA, Morton J, Douglass JA, et al. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1996; 21: 77-83
6. Ellemunter H,Eder J, Fuchs S, et al.Long-term improvement of lung clearance index in patients with mild cystic fibrosis lung disease: Does hypertonic saline play a role? J Cyst Fibros 2016; 15: 123-6.
7. Amin R, Subbarao P, Jabar A, et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. Thorax 2010; 65: 379-83.
8. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2018;9:CD001506.
9. Reeves EP, Williamson M, O'Neill SJ, et al. Nebulised hypertonic saline decreases interleukin-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1517-23.
10. Havasi V, Hurst CO, Briles TC, et al. Inhibitory effects of hypertonic saline on *P. aeruginosa* motility. J Cyst Fibros 2008; 7: 267-9.
11. Dentice RL, Elkins MR, Middleton PG, et al. A randomised trial of hypertonic saline during hospitalisation for exacerbation of cystic fibrosis. Thorax 2016; 71: 141-7.
12. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 680-9.
13. Castellani C, Duff A, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of Cystic Fibrosis; 2018: 153–178
14. Stahl M, Wielputz MO, Ricklefs I, et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: 1238-48.
15. Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S, et al. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double- blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2019; 7: 802-9.
16. Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, et al. Pilot study of safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in infants with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 471-6.
17. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, et al. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2008; 143: 1100-16.
18. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. Pediatrics 2016; 137:e20151784.
19. 2019 Patient Registry Annual Data Report, https://www.cff.org/Research/Researcher- Resources/Patient-Registery/2019-Patient-Registery_Annual_Data-Report.pdf
20. Ros M, Casciaro R, Lucca F, et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2014; 27: 133-7.
21. Furnari ML, Termini L, Traverso G, et al. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. Ther Adv Respir Dis 2012; 6: 315-22.
22. Peled O, Kalamaro V, Kerem E, et al. Contamination of hypertonic saline solutions in use by cystic fibrosis patients in Israel. J Cyst Fibros 2014; 13: 550-6.

4.10. Mannitol Kullanımı

Kistik fibrozis akciğer hastalığının mevcut bakım standardını oluşturan çoklu terapilerden hidratör ve hiperosmolar ajanlardan hipertonik salin ve kuru toz mannitol son yıllarda daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Bu terapiler KF'de akciğer hastalığı ilerleme hızını yavaşlatmaya yardımcı olur, yaşam süresi ve kalitesini artırır (1,2).

Kimyasal özellikleri

Solunan kuru toz mannitol, öksürük klirensini iyileştirerek ve solunum yolu yüzeyi sıvı tabakasını rehidrate ederek KF'de mukosiliyer klirensi artıran ozmotik bir ajandır. Mannitol, hekzahidrik şeker alkolüdür. Mannitol granüllerden oluşan kristal bir tozdur. Kuru toz mannitol inhale hiperozmotik bir üründür (3,4). Suda serbestçe çözünür ve alkolde çok az çözünür. Polimorfizm gösterir. Birim ağırlık başına yeterli ozmotik yüke sahiptir. İnhale mannitol akciğerde %24,7 oranında bir birikim gösterir (5). İnhale mannitol, ilk olarak astımlı hastalarda bronşiyal provokasyon testleri sırasında, sonrasında da bronşektazili hastalarda mukus klirensini iyileştirmek için kullanılan, hava yolu rehidre edici bir ajandır (4).

Etki mekanizması

Kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, inhale mannitol mukusun viskoelastik özelliklerini değiştirebilir, perisiliyer sıvı tabakasının hidrasyonunu

artırabilir. Mukosiliyer aktiviteyi artırarak salgıların mukus klirensinin artmasına katkıda bulunur (6). Mannitol perisiliyer sıvı tabakasının hidrasyonunun ardından restorasyonunu sağlayıp hava yolu lümenindeki su miktarını artırır, epitel tuz iyonlarını daha hızlı uzaklaştırabildiğinden, mannitol gibi noniyonik ajanlar hava yolunda daha uzun süreli etkili olur. Mukus içi bağların yıkılması, vizkozitede azalma ve mukus yüzey özelliklerinin değişmesi, transportun kolaylaşmasını sağlar ve siliyer aktivitenin (vuru frekansı) artışına yol açar (7,8). Prodüktif öksürük de balgamın temizlenmesine katkıda bulunabilir. İnhale mannitol, iyonik olan HS'den farklı olarak iyonik olmayan bir solüsyondur ve epitel hücreleri boyunca yavaşça dağılır, bu nedenle, HS'den daha uzun süreli ozmotik etkiye sahip olabilir (3,5,9-12).

KF'li hastalardaki etkileri

İlk kuru toz inhaler çalışmalarından Robinson ve ark. çalışmasında 12 erişkin KF'li hastada 300 mg mannitol, plasebo ve HS karşılaştırılmıştır. Dört gün kullanım sonunda mukus klirensi bir radyoaerosol gama kamera tekniği ile ölçüldüğünde hem mannitol hem de HS'nin, mukus klirensini artırmada anlamlı olarak etkin olduğu saptanmıştır (10). Daviskas ve arkadaşlarının diğer çalışmasında 2 haftadan uzun süre inhale mannitol tedavisinin KF'li hastalarda balgamın hidrasyonunu ve yüzey özelliklerini iyileştirdiği, ek olarak mannitol kullanımı ile SFT'de iyileşme saptanmıştır (13).

Mannitol bir şeker olduğundan inhalasyonunun *PA* gibi bakterileri kolonize etmek için mevcut biyoenerji miktarını artırabileceği düşünülmektedir. Minasian ve arkadaşlarının çalışmasında, mannitolün bakteriler için enerji kaynağı olarak kullanılmadığı ve balgamda mikrobiyolojik yük artışına neden olmadığı raporlanmış ve mannitolün bu etkisini araştıran diğer çalışmalardakine benzer sonuçlandığı görülmüştür (14-16).

Günde iki kez inhale mannitol ile plaseboyu (tat maskeleme için çok düşük doz mannitol) karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışmadan elde edilen veriler, advers olayların raporlanmasında önemli bir artış olmaksızın FEV1'de küçük ama anlamlı bir iyileşme ve pulmoner alevlenmede azalma olduğunu göstermiştir. İnhale mannitolün KF'li hastalar için kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu görülmüştür (17,18). Alt grup analizi, solunum fonksiyonundaki yararın yetişkinlerle sınırlı olduğunu ve çocuklarda veya genç yetişkinlerde belirgin olmadığını ileri sürmüştür (19). Yaşları 6 ila 17 arasındaki KF'li çocuklar üzerinde yapılan takip eden bir çalışmada, inhale mannitol iyi tolere edilmiş ve hastalığın şiddetinden bağımsız olarak akciğer fonksiyonunda iyileşme ve pulmoner alevlenme insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir (20). Jaques ve ark. tarafından KF'li 39 hasta üzerinde yapılan çalışmada da, iki haftalık bir süre boyunca inhale mannitol tedavisi akciğer fonksiyonunu iyileştirmiştir (21).

Bir sistematik incelemede, inhale mannitolün akciğeri iyileştirdiğine dair orta kalitede kanıt olduğu sonucuna varılmıştır (22). Altı aylık bir tedavi periyodu boyunca işlev görme ve KF'li hastalarda yaşam kalitesinin arttığına dair sınırlı kanıt saptanmıştır (23,24).

Cochrane Database'de 2015 yılında, inhale mannitolün akciğer fonksiyonları üzerine etkili olduğu, bu etkinin dornaz alfadan bağımsız olduğu, akciğer alevlenmelerinde azalma sağladığı ve mikrobiyolojik etkileşim görülmediği, yaşam kalitesi üzerine ilave iyileştirici etkisi bulunmadığı belirtilmiştir (25). 2020 yılında ise klinik sonuçlar, mannitolün KF'de bir tedavi olarak düşünülebileceğini, ancak hangi hastanın en çok yararlanabileceği ve bu faydanın uzun vadede devam edip etmeyeceği ile ilgili kesin sonuca varılamamıştır (23,24).

İnhale mannitolün kullanımı ilk olarak 2011'de Avustralya'da onaylanmış sonrasında 35 ülkede KF'li yetişkin hastaların tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır. 13 Nisan 2012 tarihinde Avustralya'da 6 yaş ve üstü KF hastalarının kullanımı için, 2 Kasım 2020'de Amerika'da FDA tarafından 18 yaş üstü KF hastalarının kullanım için onay almıştır (5, 26, 27). Ülkemizde ise 2015 yılından beri Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Yurtdışı Aktif Etkin Madde ve Tedarik Edilebilen İlaç Listesi'nde yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı izni ile yurtdışından getirilmekte ve 6 yaş üzeri hastalarda yurtdışı ilaç olarak reçete edilip kullanılabilmektedir.

Kullanım dozu

Ülkemizde de kullanımda olan Bronchitol®, ortalama partikül çapı 3.0 µm, ortalama ince partikül dozu 11.9 mg olan inhalasyon için kuru tozdur. Kapsüller içinde toz mannitol ve bir kuru toz inhalatörü içerecek şekilde paketlenmiştir. Önerilen doz, sabah 10 kapsül (400 mg), akşam 10 kapsüldür (400 mg). Tedavi dozu 2 haftalık paketler hâlinde 280 kapsül ve 2 inhaler şeklindedir. Akşam dozu yatmadan en az 2-3 saat önce alınır. En iyi sonuçlar için, her bir kapsül birbiri ardına alınır, böylece kapsüller arasında olabildiğince az gecikme olur. Her inhaler 1 hafta kullanılır ve ardından atılır. İlaç 30°C'nin altında saklanır. Nemden korumak için orijinal blisterde saklanır, kapsüller yalnızca kullanımdan hemen önce çıkarılır. İnhale mannitol, klinik çalışmalarda mukolitikler, antibiyotikler (tobramisin ve kolistimetat sodyum dahil), bronkodilatörler, pankreas enzimleri, vitaminler, inhale ve sistemik kortikosteroidler ve analjezikler gibi standart KF tedavileriyle birlikte kullanılabilir. Gebe ve hamile kadınlarda mannitol kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur.

Mannitol tolerans testi

Tüm hastalara düzenli kullanım öncesinde mannitol tolerans testinin yapılması şarttır (Tablo 1). Mannitol inhaler kullanımından önce hasta eğitimi verilmelidir.

Tedaviye bağlı bronkokonstrüksiyon gelişti ise inhale mannitol kesilmelidir. Tüm hastalar, FEV1 değerleri başlangıç seviyelerine dönene kadar izlenmelidir.

Taşınabilir olması, nebulizer ile değil kuru toz şeklinde olup, solunum ile aktive olması, saklama koşullarının buzdolabı gerektirmemesi, tedavi süresinin beş dakikadan kısa sürmesi, tek kullanımlık cihaz şeklinde ve basit olması, ekipman temizliği gerektirmemesi inhale mannitolün avantajlarıdır. Bu nedenle kuru toz inhaleri başarılı bir şekilde kullanmak için yeterli inspiratuar akışı ve akciğer hacmi olan hastalar bu tedaviye daha uyumlu olabilir (17-19, 27).

Yan etkileri

İlaç ile ilgili en önemli yan etki öksürük ve bronkokonstrüksiyon, hemoptizi, başağrısı ve öksürük sonrası kusma, faringolaringeal ağrıdır (5,18, 19, 27).

İnhaler mannitol kulanıldığında ilaç kullanımı belirli sırada uygulanır (Tablo 2).

İnhale mannitol kullanımı ile ilgili olarak uluslararası KF rehberlerin önerileri Tablo 3'te belirtilmiştir.

Uluslararası KF rehberleri göz önünde bulundurulduğunda, inhale mannitol, altı yaş ve üzeri, hem pediatrik hem de yetişkin popülasyonlarda, dornaz alfa ve HS'ye yanıt vermeyen veya tolere edemeyen kişilerde, dornaz alfa ve HS'den sonra üçüncü basamak olarak düşünülebilir.

Bununla beraber, sekresyonların temizlenmesi için verilen nebulize tedavilerin hasta uyumu açısından sorun yaratmadığından emin olunmalıdır. Bu nedenle, bireysel

Tablo 1: İnhale mannitol tolerans testi uygulaması ve değerlendirilmesi

- Başlangıçta FEV1 ve Sp02* bakılır.
- İlk doz 4 adımda alınır:
  - Adım 1: 1 kapsül (40 mg), Sp02
  - Adım 2: 2 kapsül (80 mg), Sp02
  - Adım 3: 3 kapsül (120 mg), FEV1 ve Sp02
  - Adım 4: 4 kapsül (160 mg), FEV1 ve Sp02
- Başlangıç dozunun sonunda, normal doz;15 dakika içinde 10 kapsül (400 mg) alınır.

Hastanın değerlendirmesi sırasında

- Değerlendirmenin herhangi bir noktasında SpO2'de başlangıca göre ≥%10 düşüş
- 240 mg kümülatif dozda başlangıca göre FEV1'de ≥%20 düşüş varsa
- FEV1'de değerlendirmenin sonunda başlangıca göre %20-<%50 düşme olduysa ve 15 dakika içinde <%20 'ye dönmüyorsa
- FEV1'de değerlendirmenin sonunda başlangıca göre ≥%50 düşüş varsa

Mannitol reçete edilmemelidir

***Sp02:** Transkütanöz oksijen saturasyonu

Tablo 2: İnhaler tedavi uygulaması için önerilen sıra

1. Bronkodilatör
2. İnhale mannitol
3. Dornaz alfa
4. Fizyoterapi/egzersiz
5. İnhale antibiyotikler

Tablo 3: Uluslararası rehberlerin inhale mannitol önerileri

ECFS rehberi Mannitolün akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir ve toz formülasyonu potansiyel olarak tedavi süresini azaltabilir. Hipertonik salin ve mannitol bronkospazma yol açacağından öncesinde bronkodilatör verilmesi ve mannitol için uzun süreli kullanım öncesi tolerans testi yapılması önerilmektedir (28).
İngiltere NICE rehberi İnhalasyon için kuru toz mannitol, SFT'sinde azalma olan, dornaz alfayı tolere edemeyen veya yetersiz yanıt veren ve diğer ozmotik ajanların uygun görülmediği yetişkinlerde bir seçenek olarak önerilmektedir (29).
Royal Brompton Hospital rehberi Mannitolün, dornaz alfa ve HS'den sonra üçüncü ilaç olarak düşünülebileceği önerilmektedir. Özellikle dornaz alfa kullanımına cevap vermeyenler ve HS tedavisini tolere edemeyenler ve yeterli cevap alınamaması durumunda kullanılabilmektedir (30).
Avustralya rehberi Mannitol genellikle dornaz alfaya ek olarak ya da dornaz alfaya yanıt vermeyen, yetersiz yanıt veren veya tolere edemeyen, FEV_1> %30 olan, 6 yaş üstü hastalarda kullanılmaktadır (31,32).

tedavi denemeleri, tedavi yüküne karşı fayda ve tolere edilebilirliği belirlemeye yardımcı olabilir. Halihazırda günde bir kez nebulize dornaz alfa kullanan bir hasta, günde iki kez daha nebulize HS yerine mannitolü günde iki kez kuru toz inhaler olarak eklemeyi tercih edebilir. Ancak tercihler hem hastanın yaşı hem de hastalığın şiddeti ile değişebilecektir (33).

Mannitol alternatif bir ozmotik ajandır ve KF'li daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde yararı olduğunu düşündüren kanıtlar vardır. Dornaz alfa, HS ve mannitol, KF'de birincil defekt olan mukus temizlenmesini iyileştiren inhale ilaçlardır. Uzun vadeli kullanımı, daha iyi uyum ve daha iyi sonuçlar için KF'li hastalar ve ailelerinin tedaviye ortak katılımı ve tedaviye dahil olmalarıyla mümkündür.

Pratik noktalar

- Mannitol alternatif bir ozmotik ajandır ve KF'li daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde yararı olduğunu düşündüren kanıtlar vardır.
- Taşınabilir olması, tedavi süresinin kısa olması, hazırlanmasının kolay olması, güç kaynağı ve temizlik gerektirmemesi, hastaların yaşam tarzına uygun olması mannitol tedavisinin avantajlarıdır. Bu nedenle, kuru toz inhaler ilaçları uygulayabilecek hızlı inspirasyon yapabilen hastalarda kullanılabilir.
- En sık yan etkisi bronkokonstrüksiyon ve öksürüktür; kullanmadan önce salbutamol uygulaması bu yan etkileri azaltır.
- İnhale mannitol, altı yaş ve üzeri hem pediatrik hem de yetişkin popülasyonlarda, dornaz alfa ve HS'ye yanıt vermeyen veya tolere edemeyen kişilerde, dornaz alfa ve HS'den sonra üçüncü basamak olarak düşünülebilir.
- Mannitol tedavisinin ilk kullanımında mutlaka mannitol tolerans tedavi yapılıp, tolere edebilen hastalara başlamak uygundur.

Kaynaklar

1. McAuley DF, Elborn JS. Cystic fibrosis: basic science. Paediatr Respir Rev 2000;1:93-100.
2. Dinwiddie R. Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. Respiration 2000;67:3-8.
3. Anderson SD, Brannan J, Spring J, et al. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. Am J Respir Crit Care Med1997;156:758-65.
4. Daviskas E, Anderson SD, Eberl S, Young IH. Beneficial effect of inhaled mannitol and cough in asthmatics with mucociliary dysfunction. Respir. Med 2010; 104: 165).-53.
5. Daviskas E, Anderson SD. Inhaled mannitol as a therapeutic medication. Clin Pul Med 2016; 23:197-202.

6. Bye PTP, Elkins MR. Other mucoactive agents for cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2007;8:30-9.
7. Daviskas E, Anderson SD, Jaques A, et al. Inhaled mannitol improves the hydration and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. Chest 2010;137:861-8.
8. Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, et al. Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation. Eur Respir J2003;22:491-6.
9. Daviskas E, Anderson SD, Brannan JD, et al. Inhalation of dry-powder mannitol increases mucociliary clearance. Eur Respir J 1997;10:2449-54.
10. Robinson M, Daviskas E, Eberl S, et al. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. Eur Respir J 1999;14:678-85.
11. Daviskas E, Anderson SD, Eberl S, et al. Inhalation of dry powder mannitol improves clearance of mucus in patients with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1843-8.
12. Yaghi A, Zaman A, Dolovich MB. The direct effect of hyperosmolar agents on ciliary beating of human bronchial epithelial cells. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2012; 25:88-95.
13. Daviskas E, Anderson SD, Jaques A, et al. Inhaled mannitol improves the hydration and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. Chest 2010;137:861-8.
14. Minasian C, Wallis C, Metcalfe C,et al. Comparison of inhaled mannitol, daily rhDNase and a combination of both in children with cystic fibrosis: a randomised trial. Thorax 2010;65:51-6.
15. Allison KR, Brynildsen MP, Collins JJ. Metabolite-enabled eradication of bacterial persisters by aminoglycosides. Nature 2011;473:216-20.
16. Barraud N, Buson A, Jarolimek W, et al. Mannitol enhances antibiotic sensitivity of persister bacteria in Pseudomonas aeruginosa biofilms. PLoS One 2013;8:e84220.
17. Bilton D, Robinson P, Cooper P, et al. CF301 Study Investigators. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. Eur Respir J 2011;38:1071-80.
18. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, et al. CF302 Investigators. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:65).-52.
19. Bilton D, Bellon G, Charlton B, et al. CF301 and CF302 Investigators. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2013;12:367-76.
20. De Boeck K, Haarman E, Hull J, et al. DPM-CF-204 Study Group. Inhaled dry powder mannitol in children with cystic fibrosis: A randomised efficacy and safety trial. J Cyst Fibros 2017;16:380-7.
21. Jaques A, Daviskas E, Turton JA, et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis.Chest 2008;133:1388-96.
22. Southern KW, Clancy JP, Ranganathan S. Aerosolized agents for airway clearance in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2019;54:858-64.
23. Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, et al. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2018;2:CD008649.
24. Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, et al. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2020;5:CD008649.
25. Nolan SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2015;10:CD008649.
26. https://cysticfibrosisnewstoday.com/2020/11/04/fda-approves-bronchitol-inhalation-powder-add-on-treatment-cf-adults/. Accessed on 5 November 2021.
27. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202049s000lbl.pdf. Accessed on 5 November 2021.
28. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018;17:153-78.
29. Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline Published: 25 October 2017 www.nice.org.uk/guidance/ng78. Accessed on 3 November 2021.
30. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital. Royal Brompton Hospital & Harefield NHS,NHS Foundation. 2020 8th edition.CF guideline 2020 FINAL_edited.pdf.
31. https://www.schn.health.nsw.gov.au/_policies/pdf/2015-8000.pdf Accessed on 1 April 2022.
32. https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-bronchitol.pdf. Accessed on 1 April 2022.
33. Hurt K, Bilton D. Inhaled Interventions in Cystic Fibrosis: Mucoactive and Antibiotic Therapies. Respiration 2014;88:441-8.

4.11. Bronkodilatör Kullanımı

Kistik fibrozis'te akciğer hastalığının temel özelliklerinden biri, bronşlarda pürülan salgıların neden olduğu tıkanmalar, enflamasyona bağlı bronş duvarında kalınlaşma ve hava yolundaki hasar sonucunda ortaya çıkan hava akımında tıkanıklıktır. Bu tıkanıklık hem çocuklarda hem de erişkin hastalarda, tekrarlayıcı vizing ve havalanma artışına neden olur. Bu nedenle, bronşlarda genişletici etkisi olan bronkodilatör ilaçlar KF hastalarının solunum sistemi tedavilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Kuzey Amerika'daki KF merkezlerinin verilerinin değerlendirildiği çalışmada, inhale bronkodilatör kullanımı 1995

yılında %72 iken, bu oranın 2005 yılında %84'e çıktığı görülmektedir (2). Avrupa KF hasta kayıt sisteminde inhale bronkodilatör kullanma oranı ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir (%0-99), ortalama kullanma oranı %65'tir (3). Cystic Fibrosis Foundation kayıt sisteminde yaşlara göre inhale bronkodilatör kullanma oranları 2 yaş altında %73, 2-5 yaş arası %92 bulunmuştur (4). Türkiye KF ulusal kayıt sisteminde 1170 hastadan 248'i (%21,1) inhale bronkodilatör kullanmaktadır (5).

Kistik fibrozis'li hastalarda inhale bronkodilatör kullanım gerekçeleri 5 başlık hâlinde incelenebilir:

1. Akciğerde var olan obstrüksiyon

Solunum fizyolojisine yönelik testlere dayanılarak, KF obstrüktif akciğer hastalığı olarak sınıflandırılabilir. Havayolu inflamasyonu ve bronşektazi ekspiratuvar hava akımını değiştirerek FEV1'de azalmaya neden olur. Bu nedenle, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım tedavisinde yaygın kullanılan inhale bronkodilatör ilaçların KF'de de kullanımı faydalı olabilir (1). Diğer yandan KF'de vizingin farklı nedenleri de olabilir. Bunlardan eşlik eden astım varlığı, bronkospazm yapan ilaçların inhalasyonu ve ABPA bronkodilatör ilaçlara iyi yanıt verirken, mukus tıkaçlarında bu yanıt görülmez.

2. Havayolu fizyolojisi için yapılan testler

Solunum yolu aşırı duyarlılığında yapılan reversibilite testleri ve bronş provokasyon testlerinde bronkodilatör ilaçlar kullanılmaktadır. Çalışmalarda, KF hastalarında inhale bronkodilatör sonrası reversibilite varlığı, çalışma yöntemlerinin farklılığı ve çalışmaların özel hasta gruplarında yapılması gibi nedenlerden dolayı farklı sıklıklarda (%15-75) bulunmuştur. Özellikle daha geniş hasta gruplarına bakıldığında bu oran ortalama %40 olarak saptanmıştır (6,7).

Bronş provokasyon test sonuçlarında da benzer uyumsuzluklar dikkat çekicidir ve hastalarda ortalama %40'a varan oranlarda bronş aşırı duyarlılığı bulunmuştur (7). Bu bulgular KF hastalarında dönemsel inhale bronkodilatör kullanımını desteklese de klinik izlemde varolan değişimler uzun dönem kullanım için kısıtlayıcıdır (1).

3. Astım varlığı

Değerlendirmesi güç olsa da KF hastalarında eşlik eden astım tanısı, genel nüfusa göre daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Bu oran Avrupa kayıt sisteminde %17, Kuzey Amerika kayıt sisteminde %19'dur (8,9).

Kistik fibrozis'te gözlenen baskın nötrofilik hava yolu enflamasyonunun aksine, eşlik eden astımı olan hastalarda, eozinofilik enflamasyon ve hava yolu düz kasının hipertrofisinin de eşlik ettiği ayrı bir patolojik sürecin varlığı düşünülmektedir (10,11). Astıma yönelik yapılan testler pozitif sonuç verse de KF'de kesin astım tanısı koymak klinik olarak zor olabilir ve KF akciğer hastalığından her zaman ayırt edilemeyebilir (6). Bu nedenle birçok KF hastasında astım tanısının güvenilirliği tartışmaya açıktır. Astım ile uyumlu klinik öykü, aile öyküsü ve astım ile uyumlu solunum fonksiyon testleri kesin tanı için faydalı olacaktır. Bu hastalarda inhale bronkodilatör tedavisinin inhale kortikosteroidlerle birlikte kullanılması gerektiği unutulmamalıdır.

4. Diğer nedenlere bağlı bronş tıkanıklığı

Kistik fibrozis için kullanılan birçok inhale tedavinin kullanım talimatlarında bir inhale bronkodilatör ile ön tedavi tavsiye edilmekle birlikte, bu durum sınırlı sayıda ilaç için çalışmalarda gösterilmiştir. Nebülize kolistin tedavisi sonrası ortaya çıkabilen akut bir bronş darlığı tablosu tanımlanmış olmakla birlikte, bronkodilatör tedavisinin bu durumu engelleyici etkisi net değildir (12).

İnhale tobramisin tedavisi ile nadir de olsa görülebilen FEV1'de hafif düşmenin sıklıkla kendiliğinden normale döndüğü ancak inhale bronkodilatör tedavisinin de düzelmeye katkı sağladığı gösterilmiştir (13). Diğer yandan, KF'de kullanılan mannitol kuru toz inhalasyon preparatı öncesinde bronkodilatör ilaçla premedikasyon önerilmektedir (14).

5. Mukosilyer klirens

Manuel veya yardımcı cihazlar kullanarak solunum yolu salgılarının fizyoterapi ile dışarı atılması, KF'de akciğer hastalığının tedavisinde çok önemlidir. Bronkodilatörlerin göğüs fizyoterapisinden önce verilmesi, havayollarının genişlemesini sağlayarak sekresyonların dışarıya

atılmasını artırır (15,16). İnhale tedaviler için güncel rehberler, tıkalı olmayan hava yollarında, göğüs fizyoterapisi öncesinde verilen inhale bronkodilatörlerin havayolu açıklığını artırdığı ve salgıların atılımına yardımcı olduğu için, kullanımını önermektedirler (17).

Kistik fibrozis'te bronkodilatör amaçlı kullanılan başlıca üç ilaç vardır: Beta-2 agonistler, antikolinerjik ajanlar ve metilksantinler.

1. Beta-2 agonistler

KF'te kısa ve uzun etkili beta-2 agonistlerin kullanımı ile ilgili derlemede, çoğunluğu kısa süreli kullanımı değerlendiren 18 çalışma bulunmuştur (18). Sınırlı sayıdaki uzun kullanımın değerlendirildiği çalışmalardan König ve ark. 6 ay süreyle günde 2 kere albuterolün ölçülü doz inhaler ile (180 mcg) kullanılmasının FEV1'de, plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı artış sağladığını (%12,1) göstermişlerdir (19). Eggleston ve ark. metakolin ile yapılan bronş provokasyon testi pozitif bulunan ve bulunmayan KF hastalarında günde 2 kez 180 mcg albuterolü, plasebo ile 4 aylık kullanım sonrası karşılaştırmış ve gruplar arasında SFT bulgularında anlamlı fark bulamamışlardır (20).

Kısa etkili beta-2 agonist kullanımı, havayolu aşırı duyarlılığı olan KF hastalarında faydalıdır (18). İnhale beta-2 agonistler, hava yolu salgılarının temizlenmesini kolaylaştırmak için göğüs fizyoterapisinden önce ve potansiyel olarak bronş darlığı yapabilecek nebülize HS veya antibiyotiklerin kullanımından önce de tercih edilebilir (21). Bu endikasyonlar dışında, hem kısa hem de uzun etkili beta-2 agonistlerin uzun dönem ve sürekli kullanımının akciğer fonksiyonuna ve alevlenme sıklığına fayda sağladığını gösteren yeterli kanıt yoktur (22). Kistik fibrozis'li hastalar hem kısa hem de uzun etkili bronkodilatörleri iyi tolere etmektedirler (18), ancak beta-2 agonistlerin baş dönmesi, baş ağrısı, aritmi ve çarpıntı gibi istemeyen etkileri olabileceği de unutulmamalıdır (23).

2. Antikolinerjikler

Kistik fibrozis'te kısa etkili antikolinerjik kullanımının etkinliği konusunda beta-2 agonist kullanımına göre daha az çalışma vardır. Bu konuda yapılan beş çalışmada 6 ile 43 yaş arasında 79 olgu incelenmiştir ve ipratropium bromidin faydalı olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmalarda, FEV1 değerleri %15.6 ile %128 arasında olan olgulara ölçülü doz inhaler ile 40-80 mcg ya da nebulizer ile 50-500 mcg ipratropium bromid uygulanmış ve SFT'leri yapılmış ve bu değerler, plasebo ya da önceki ya da sonraki gün verilen ipratropium bromid sonrası ölçülen SFT değerleri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların hiçbirinde uzun süreli klinik etkiler değerlendirilmemiştir (24-28). Bunların içinden, sadece üç çalışmada tek doz kullanım ile FEV1'de %10'dan fazla düzelme saptanmıştır (26-28). Çalışmalardaki bazı olgularda paradoksal FEV1 düşüşü saptanmıştır. İpratropium bromidin uzun süreli kullanımı ile klinik iyileşme, SFT'de düzelme ve diğer yararlı etkilerine ait standardize bir çalışma yoktur. Diğer yandan, uzun etkili bir antikolinerjik ajan olan tiotropiumun KF hastalarında kullanıldığı üç çalışmada, 12 haftalık tedavi sonrasında SFT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmemiştir (22).

3. Metilksantinler

KF'li hastalarda intravenöz aminofilinin bronşiyal drenajı artırdığı ve daha iyi FEV1 değerleri sağladığı gösterilmekle birlikte, KF'li hastalarda teofilin klirensi daha yüksek olduğu için etkinlik için ilaç dozunu artırmak gerekir (29, 30). Metilksantinlerin, dar terapötik endekse sahip olması ve olumsuz gastrointestinal semptomlara, taşikardiye ve nadiren nöbetlere neden olma potansiyeli nedeniyle KF'de kullanımı çok sınırlıdır.

Pratik noktalar

- KF hastalarının solunum sistemi tedavilerinde bronkodilatör ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır.
- Kısa ve uzun etkili beta-2 agonistler, antikolinerjik ajanlar ve metilksantinler KF'de bronkodilatör amaçlı kullanılabilecek başlıca üç ilaç grubudur. Kısa etkili beta-2 agonistler en sık kullanılan bronkodilatördür.
- Astım tanısı da alan KF hastalarında inhale bronkodilatör ilaçlar inhale kortikosteroidlerle birlikte kullanılmalıdır.
- Bronş daralmasına neden olabilecek inhale ilaçlardan önce bronkodilatör verilmesi faydalıdır.

- Göğüs fizyoterapisi öncesinde verilen inhale bronkodilatörler havayollarını genişletir ve salgıların atılımına yardımcı olur.
- İnhale bronkodilatörlerin uzun dönem ve sürekli kullanımının akciğer fonksiyonuna ve alevlenme sıklığına fayda sağladığını gösteren yeterli kanıt yoktur.

Kaynaklar

1. Barry PJ, Flume PA. Bronchodilators in cystic fibrosis: a critical analysis. Expert Rev Respir Med 2017; 11: 13-20.
2. Konstan MW, VanDevanter DR, Rasouliyan L, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995–2005. Pediatr Pulmonol 2010; 5).; 1167-72.
3. Orenti A, Zolin A, Jung A, et al. ECFSPR 2019 Annual Report. 2021.
4. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2020 Annual Data Report.
5. Doğru D, Çakır E, Şişmanlar T, et al. Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 541-8.
6. Levine H, Cohen-Cymberknoh M, Klein N, et al. Reversible airway obstruction in cystic fibrosis: Common, but not associated with characteristics of asthma. J Cyst Fibros 2016; 15: 652-9.
7. Hordvik NL, Konig P, Morris D, et al. A longitudinal study of bronchodilator responsiveness in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 889-93.
8. Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA et al. Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the U.S. and Canada. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 231-41.
9. Koch C, McKenzie SG, Kaplowitz H et al. International practice patterns by age and severity of lung disease in cystic fibrosis: data from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF). Pediatr Pulmonol 1997; 24: 147-54.
10. Balfour-Lynn IM, Elborn JS. "CF asthma": what is it and what do we do about it? Thorax 2002; 57: 742-8.
11. Kent BD, Lane SJ, van Beek EJ, et al. Asthma and cystic fibrosis: a tangled web. Pediatr Pulmonol 2014; 49: 205-13.
12. Cunningham S, Prasad A, Collyer L, et al. Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis. Arch Dis Child 2001; 84: 432-3.
13. Nikolaizik WH, Trociewicz K, Ratjen F. Bronchial reactions to the inhalation of highdose tobramycin in cystic fibrosis. Eur Respir J 2002; 20: 122-6.
14. Bilton D, Robinson P, Cooper P, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. Eur Respir J 2011; 38: 1071-80.
15. Bennett WD. Effect of beta-adrenergic agonists on mucociliary clearance. J Allergy Clin Immunol 2002; 110 (6 Suppl): S291-7.
16. UK CF Trust. UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2017. www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry/ reporting-and-resources (accessed 17 June 2019).
17. Cystic Fibrosis Medicine Team Leeds Regional Adult and Paediatric Cystic Fibrosis Units. Bronchodilators. www.cfmedicine.com/htmldocs/CFText/bronchodilators.htm (accessed 27 May 2020).
18. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD003428.
19. König P, Poehler J, Barbero GJ. A placebo-controlled, double-blind trial of the long-term effects of albuterol administration in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1998; 25: 32-6.
20. Eggleston PA, Rosenstein BJ, Stackhouse CM, et al. A controlled trial of long-term bronchodilator therapy in cystic fibrosis. Chest 1991; 99: 1088-92.
21. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 680-89.
22. Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2017:12:CD012102.
23. Smith S, Rowbotham NJ, Edwards CT. Short-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 2020: CD013666.
24. Pitcher-Wilmott R, Matthew DJ, Ingram D, et al. Improvement in lung function after nebulised salbutamol and ipratropium in children with cystic fibrosis. Abstract presented at the 11th European Cystic Fibrosis Conference, Brussels, Belgium, 1982.
25. Avital A, Sanchez I, Chernick V. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in decreasing bronchial hyperreactivity in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1992; 13: 34-3.
26. Sanchez I, Holbrow J, Chernick V. Acute bronchodilator response to a combination of beta-adrenergic and anticholinergic agents in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1992;120: 486-8.
27. Ziebach R, Pietsch-Breitfeld B, Bichler M, et al. Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, bromide, and their combination: double-blind, placebo controlled crossover study in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 431-5.
28. Sanchez I, De Koster J, Holbrow J, et al. The effect of high doses of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in patients with stable cystic fibrosis. Chest 1993; 104: 842-6.
29. Larsen GL, Barron RJ, Landay RA, et al. Intravenous aminophylline in patients with cystic fibrosis: pharmacokinetics and effect on pulmonary function. Am J Dis Child 1980; 134: 1143-8.
30. Waddingham P, Simmonds N, Bilton D. Safety, tolerability and efficacy of intravenous aminophylline in adult patients with pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. Eur Respir J 2014; 44 (Suppl 58): P1969.

4.12. Nonsteroidal Anti-İnflamatuar Tedaviler

Kistik fibrozis'li hastaların akciğer hasarı oluşmasında hava yollarındaki kronik inflamasyon önemli rol oynar. Akciğerdeki progresif ve abartılı inflamatuar yanıt zamanla bronşektazi, doku hasarı ve solunum yetmezliğine neden olarak hastaların kaybedilmesine yol açmaktadır. Akciğer hasarının azaltılması amacıyla 1990'lı yıllardan itibaren birçok anti-inflamatuar ilaçla ilgili araştırmalar yapılmıştır. Çalışmalar sıklıkla sistemik veya inhale steroidler ve nonsteroid anti-inflamatuar olan ibuprofen ile ilgili olmuştur. Bunun yanı sıra ökosanoid modülatörler, antioksidanlar, proteaz inhibitörleri, sitokin/anti-sitokinler ve hücre içi sinyal modulatörleri üzerinde yapılan kısıtlı sayıda çalışmalar da mevcuttur.

İbuprofen

İbuprofen plazma konsantrasyonu >50 µgr/mL'de nötrofil kemotaksisini spesifik olarak inhibe etme ve kortikosteroide benzer anti-inflamatuar etkilerinden ötürü KF'li hastalarda araştırma konusu olmuş bir ilaçtır (1). Bu plazma konsantrasyonuna ulaşmak için ibuprofeni yüksek dozlarda kullanmak gerekmektedir. Uzun süreli (2 ile 4 yıl) çift kör plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda, günde 2 kez yüksek doz ibuprofen alan KF'li hasta grubunda, akciğer fonksiyon kaybında azalmanın, tartının korunmasının, hastane yatış sıklığının ve akciğer grafi skorlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir (2,3). Bu etki özellikle 5-13 yaş aralığında belirgin olarak saptanmıştır. ABD KF kayıt sisteminde ibuprofen kullanımın yıllık FEV1 düşüşünde %29 azalma sağladığı rapor edilmiştir (4).

İbuprofen ile ilgili *Cochrane* derlemesinde, ilacın etkin olarak akciğer hastalığını yavaşlattığı ancak KF'li hastalarda kullanımı ile ilgili endişelerden ötürü rutin kullanıma giremediği belirtilmiştir (5). Bu durum, ilacın anti-inflamatuar özelliğinin yüksek dozlarda ortaya çıkması sonucunda ilaç yan etki riski ve hastalara ilaç düzeyleri ile farmakokinetik çalışmalar gereksiniminden kaynaklanmıştır. Yan etkiler arasında en ön plana çıkan gastrointestinal kanama ve böbrek yetmezliği riskidir. İlaç özellikle hafif KF bulguları olan çocuk yaş grubuna önerilmektedir.

Pratik Noktalar

- İbuprofen KF'de anti-inflamatuar olarak etkin olmasına rağmen yan etkileri dolayısı ile kullanımı çok sınırlıdır.
- Ökosanoid modülatörler, antioksidanlar, proteaz inhibitörleri, sitokin/anti-sitokinler ve hücre içi sinyal modülatörlerinin anti-inflamatuar etkinliği hâlen çalışma aşamasındadır.

Kaynaklar

1. Chmiel JF, Konstan MW, Elborn JS. Antibiotic and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a009779.
2. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2015;12:CD000407.
3. A Saji, Alshafi K, Al-Yaghchi C, et al. Indications for oral steroids. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis 8th ed. London:Royal Brompton Hospital & NHS Foundation Trust;2020:97.
4. De Boeck K, Vermeulen F, Wanyama S, et al. Inhaled corticosteroids and lower lung function decline in young children with cystic fibrosis. Eur Respir J 2011;37:1091-5.
5. Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis Cochrane Database Syst Rev 2019;7:CD001915.

4.13. Azitromisin Kullanımı

Kistik fibrozis'te, KF transmembran regülatuar proteini (KFTR) fonksiyonunda bozuklukla birlikte, enfeksiyonlara karşı nötrofilden zengin artmış inflamatuar yanıt, nötrofillerden salınan proinflamatuar kemokinler, oksidatif stres ve proteazlar inflamasyonun önemli nedenleridir. İnflamasyon, hastalığın erken dönemlerinde başlamakta ve yaşam boyu devam etmektedir; bu durum obstruktif hava yolu hastalığının kötüleşmesi ile birlikte akciğerde yapısal hasarın gelişmesine neden olmakta ve solunum fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle KF hastalarında anti-inflamatuar tedavilerin, inflamasyonu azaltarak solunum fonksiyonlarında düşüşü yavaşlatmada ve pulmoner alevlenmeleri önlemede etkili olabileceği düşünülmektedir (1,2).

Azitromisin tedavisinin anti-inflamatuar ve antibakteriyel etkilerine bağlı solunum fonksiyonları, *PA* enfeksiyonu, pulmoner alevlenmeler ve KF hastalarının hastaneye yatışları üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Bu nedenle farklı rehberler inhale dornaz alfa tedavisini en az üç aydır kullanmasına rağmen solunum fonksiyonlarında düşmesi devam eden ve solunum semptomları devam eden KF hastalarına uzun süreli azitromisin tedavisini önermektedir (3-7).

Uzun süreli azitromisin, kronik *PA* kolonizasyonu olan hastalarda solunum foksiyonlarını artırıcı etkisi ve pulmoner alevlenmeleri azaltması nedeniyle altı yaş üzerinde yüksek kanıt düzeyi ile önerilmektedir (4,6,7). Azitromisin, kronik *PA* kolonizasyonu olmayan ve sık pulmoner alevlenme geçiren altı yaş üzeri hastalarda da orta dereceli kanıt düzeyi ile önerilmektedir (4,7).

Makrolid direnci gelişme riski de göz önünde bulundurularak hastaların azitromisin profilaksisinden önce ve tedavi sırasında 6-12 ayda bir tüberküloz dışı mikobakteriler açısından taranması önerilmektedir (4,6,7). Tüberküloz dışı mikobakteri üremesi olduğunda tedavinin kesilmesi gereklidir (7).

Azitromisin profilaksisi haftada 3 gün olarak (tercih olarak pazartesi, çarşamba, cuma), 15 kg altındaki hastalarda 10 mg/kg, 40 kg altındaki hastalarda 250 mg, 40 kg ve üzerindeki hastalarda ise 500 mg olarak tek doz önerilmektedir.

Azitromisin, yavaş etki gösterdiğinden tedavinin ikinci ayından itibaren etkileri beklenmektedir; tedaviye en az 4-6 ay devam edilmelidir, süre 12 aya kadar uzatılabilir. Farklı çalışmalarda 2-4 yıl aralığında daha uzun süreli kullanan olgular da bulunmaktadır. Azitromisin tedavisine klinik yanıt yoksa altıncı ayda tedavi kesilebilir. Klinik yanıt olarak SFT'de iyileşme, solunum semptomlarında gerileme, pulmoner alevlenmelerde azalma ve hastaneye yatış sıklığında azalma farklı çalışmalarda referans gösterilmiştir. Tedavi sırasında yıllık karaciğer fonksiyon testleri izlenmeli ve ototoksiste riski nedeniyle Kulak, Burun ve Boğaz (KBB) Hastalıkları muayenesi ile hastalar değerlendirilmelidir. Tedaviye bağlı QTc uzaması görülebilir; bu nedenle hastalar tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında elektrokardiyografi (EKG) ile izlenmelidir. Elektrokardiyografide QTc'de 480 milisaniye ve üzerinde uzama saptanırsa Çocuk Kardiyoloji ile konsülte edilmelidir (7-10). Azitromisin, altı ay altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Kronik *PA* kolonizasyonu olan olgularda inhale tobramisin ve azitromisin birlikte kullanıldığında, azitromisinin *PA* üzerindeki MexXY ilaç pompasını uyararak tobramisinin bakteriden dışarı çıkışına sebep olabileceği ve tobramisinin ilaç etkinliğini azaltabileceği düşünülmektedir (11). Bu konu ile ilgili yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır; rehberlerde tobramisinin azitromisin ile birlikte kullanılmaması yönünde öneriler bulunmamaktadır, ancak KF hastalarında ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır (7).

Pratik noktalar

- Azitromisin kronik PA kolonizasyonu olan, sık pulmoner alevlenme geçiren ve solunum fonksiyon testlerinde düşme izlenen 6 yaş ve üzeri KF hastalarında önerilir.
- Azitromisin kronik PA kolonizasyonu olmayan ve sık pulmoner alevlenme geçiren 6 yaş ve üzeri KF hastalarında da hastanın durumuna göre önerilebilir.
- Altı yaş altı için yeterli öneri yoktur.
- Azitromisin profilaksisi haftada 3 gün olarak 15 kg altında 10 mg/kg, 40 kg altında 250 mg, 40 kg ve üzerinde ise 500 mg olarak tek doz önerilmektedir.
- Azitromisin sıklıkla 6-12 ay kullanılır, öncesinde ve tedavi sırasında tüberküloz dışı mikobakteriler açısından takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, et al. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. J Cyst Fibros 2015; 14: 419-30.
2. Perrem L, Ratjen F. Anti-inflammatories and mucociliary clearance therapies in the age of CFTR modulators. Pediatr Pulmonol 2019; 54: 46-55.
3. Mitri C, Xu Z, Bardin P, et al. Novel anti-inflammatory approaches for cystic fibrosis lung disease: identification of molecular targets and design of innovative therapies. Front Pharmacol 2020; 11: 1096.

4. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 680-9.
5. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2019;9:CD001505.
6. Castelani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17: 153-78.
7. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospitalhttps://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL_edited.pdf
8. Southern KW, Barker PM, et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD002203.
9. Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD, et al. Pulmonary outcomes associated with long-term azithromycin therapy in cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: 430-37.
10. Principi N, Blasi F, Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34: 1071-9.
11. Nick JA, Moskowitz SM, et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2014;11:342-50.

4.14. KFTR Modülatör Tedavileri

Kistik fibrozis hastalığı tedavisinde son yıllarda mevcut tedavilere ek olarak geliştirilen KF transmembran regülatuar proteini (KFTR) modülatörleri, KF'ye yol açan protein defektini düzeltmeye yöneliktir. Bu ilaçlar, KFTR proteinin işlenmesi ve yüzeye transportunu kolaylaştırırlar. KFTR modülatörleri, etki mekanizmalarına göre potansiyatör ve düzeltici olmak üzere iki alt gruba ayrılan, oral kullanılan ilaçlardır (1). Potansiyatörler kanalın açık kalma süresini uzatarak KFTR fonksiyonunu artırırken, düzelticiler hücreler arası transport ve trafiği kolaylaştırır. Eleksakaftor (ELX), tezakaftor (TEZ) ve lumakaftor (LUM) KFTR düzelticiler grubunda iken, ivakaftor (IVA) ise KFTR kanalı aracılığıyla klor transportunu artırarak potansiyatör görevi görür. Ayrıca, gen ve mRNA tedavi seçenekleri de modülatör tedaviye uygun mutasyonu olmayan hastalarda kullanımları açısından araştırılmaya devam edilmektedir (2).

Solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi, solunumsal akut alevlenmelerin azaltılması ve klinik iyileşmede en etkili KFTR modülatörleri, IVA ve eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor (ELX/TEZ/IVA) olarak bildirilmiştir (1). Bu ilaçlar yüksek etkili modülatör tedavilerdir.

Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da en sık rastlanan mutasyon olan F508 delesyonu (F508del), kombine modülatör tedavisi (düzeltici ve potansiyatörler) ile büyük ölçüde iyileştirilebilir. Günümüzde modülatörler heterozigot veya homozigot F508del mutasyonu olan hastalar ve yüzden fazla farklı tür kapı ve iletim tipi mutasyonu olan hastalar için uygundur. Ancak Kuzey Amerika ve Avrupa'da hastaların %10'unun mutasyonu hâlâ bu ilaçlar için uygun değildir, farklı coğrafyalarda yaşayan etnik kökenlerde bu oran çok daha yüksektir (1, 2). Maalesef geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerdeki hastaların çoğu ilaçların yüksek maliyetlerinden dolayı henüz bu modülatörlere erişememektedir. Bu sorun, tüm dünya ülkelerinin ortak olarak aşması gereken, acil çözüm gereksinimi olan bir sorundur (3).

Ivakaftor (IVA)- KALYDECO®

Ivakaftor, 2012'de lisans alan ilk modülatör ilaçtır ve ilk olarak 12 yaş ve üzerinde olan hastalar için onay almıştır (4). Ancak günümüzde yaşı 1 ay ve üzerindeki hastalarda kullanılabilmektedir ve ilaca uygun 97 mutasyon bildirilmiştir. Oniki yaş üzeri (STRIVE) ve 6-11 yaş (ENVISION) arası KF tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda tedavi sonrası 24 ve 48. haftalarda solunumsal, nutrisyonel ve yaşam kalite skorlarında anlamlı iyileşme bildirilmiştir (5-7). Başka bir çalışmada (PERSIST), 5 yaş üzeri KF tanılı çocuklarda 96 haftalık sürede IVA ile iyileşme durumunun devam ettiği gösterilmiştir (8). 2-5 yaş (KIWI) ve 4-24 ay (ARRIVAL) arası hastaların değerlendirildiği çalışmalarda, daha büyük çocuklardaki etkilere benzer olumlu etkiler bildirilmiştir (9, 10). Ivakaftor'un farklı mutasyonlarda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11, 12).

Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de hasta kayıt sistemlerinden elde edilen veriler doğrultusunda, IVA kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırılmış; mortalite riski, akciğer transplantasyonu gereksinimi ve hastane yatış gereksinimi ilaç kullanan grupta, kullanmayan gru-

ba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Kistik fibrozis ilişkili komplikasyonlar, mikrobiyolojik kültür pozitifliği ve akciğer fonksiyon kaybı da IVA ile tedavi edilen grupta daha düşük saptanmıştır (13). Volkova ve ark. tarafından hastaların beş yıllık IVA kullanımı sonrası bildirilen sonuçlarda, IVA kullanımı ile akciğer fonksiyon testlerinde daha az düşme, VKİ'de artış ve akut pulmoner alevlenme sıklığında azalma bildirilmiştir. Ayrıca KF ilişkili diyabet ve *PA* sıklığı da daha düşük olarak saptanmıştır (14). Ivakaftor hastalığın pulmoner ve gastrointestinal manifestasyonlarını önlemede oldukça etkilidir.

Lumakaftor-Ivakaftor (LUM/IVA)- ORKAMBI®

Lumakaftor-Ivakaftor potansiyatör ve düzeltici modülatör tedavi kombinasyonu olup homozigot F508del mutasyonu olan 1 yaş ve üzerindeki hastalar için uygun olan bir tedavidir. Ivakaftor tedavisi kadar etkin olmasa da klinik seyri iyileştirerek akciğer fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olur (15, 16). Yapılan bir çalışmada LUM/IVA kullanımıyla terde klor konsantrasyonunda azalma (−31.7 mmol/L) bildirilmiştir. Ayrıca akciğer temizleme indeksinde (lung clearence index) iyileşme ve ortalama fekal elastaz düzeyinde artış bildirilmiştir (17). TRAFFIC ve TRANSPORT çalışmalarında FEV1 düzeyinde iyileşme olan hastaların pulmoner alevlenme sıklığının da daha düşük olduğu bildirilirken, FEV1'de iyileşme olmayan grupta alevlenme sıklığında azalma olmadığı bildirilmiştir (18).

12 yaş üzeri, FEV1 değeri 40'ın altında olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, F508del homozigot mutasyonu olan ve LUM/IVA tedavisi alan 72 çocuk ile, mutasyonları ilaca uygun olmayan 33 KF'li çocukta pulmoner alevlenme sıklıkları ve FEV1 değişimleri karşılaştırılmıştır. Tedavi edilen grupta 12. ayda FEV1 düşüşü daha az ve ilk alevlenmeye kadar geçen süre daha uzun bulunmuştur. Ancak ağır akciğer hastalığı olan çocuklarda ilaç kullanımıyla göğüste sıkışma hissi (%32) ve solunum güçlüğü (%55) bildirilmiş ve bazı vakalar bu nedenle ilaca devam edememişlerdir (19). Lumakaftor-Ivakaftor yüksek etkinlikli bir modülatör olmasa da, KF'nin klinik bulgularında hafif düzeyde iyileşme bildirilmiştir.

Tezakaftor-Ivakaftor (TEZ/IVA)- SYMDEKO®

Tezakaftor-Ivakaftor kombinasyonu, 6 yaş ve üzerindeki homozigot F508del mutasyonu olan veya in vitro/klinik çalışmalarda bu ilaca yanıt veren mutasyonlardan en az birini taşıyan hastalar için uygundur (20). İlaca toleransın iyi olduğu, terde klor konsantrasyonunda azalma sağladığı (-14.5 mmol/L), FEV1'de %1.4 oranında relatif değişim sağladığı, yaş grubuna uygun normal büyümenin görüldüğü ve KF yaşam kalitesi-solunumsal puanlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir (21). Başka bir çalışmada üç yıllık izlemde tekrarlayan pankreatit sıklığında azalma bildirilmiştir (22). Tezakaftor-Ivakaftor yüksek etkinlikli bir modülatör olmamakla beraber, ayrıntılı ve uzun vadeli etkinliğini saptamak için gerçek yaşam kullanım sonuçlarının takip edilmesi gerekmektedir.

Eleksakaftor/Tezakaftor/Ivakaftor (ELX/TEZ/IVA)- TRIKAFTA®

İkili kombine tedavilerin ortalama etkileri görüldükten sonra, F508del heterozigot mutasyonu olan hastalarda KFTR fonksiyonunu iyileştirmek üzere daha ileri çalışmalar yapılmıştır. Eleksakaftor/Tezakaftor/Ivakaftor (eleksakaftor 200 mg -tezakaftor 100 mg günde bir ve ivakaftor 150 mg 12 saatte bir) kullanımıyla TEZ/IVA kullanan gruba göre homozigot F508del mutasyonu olanlarda FEV1'de %10 artış görülmüştür. Bu çalışmaların sonucunda üçlü kombinasyon içeren ilaç 12 yaş üzeri kullanım için 2019 yılında lisans almıştır (23, 24). Günümüzde en az bir kopya F508del mutasyonu veya tedaviye uygun en az bir mutasyonu olan 2 yaş ve üzeri hastalarda kullanılabilmektedir.

Homozigot F508del mutasyonu olan hastalarda, 4 haftalık TEZ/IVA tedavisi sonrası ELX/TEZ/IVA başlanarak ikili ve üçlü tedavilerin etkinliği karşılaştırılmıştır. Homozigot mutasyonu olan hastalarda ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA'ya göre daha etkili bulunmuştur ve ilaç iyi tolere edilmiştir (1). Üçlü tedavi ile FEV1'de %10 artış görülürken, TEZ/IVA ikili tedavisi ile FEV1'de %4 artış görülmüştür. Ter testi klor değerinde anlamlı düşme (-45.1 mmol/L), VKİ, kilo ve KF yaşam kalite anketi solunumsal alanında anlamlı iyileşme görülmüş olup, tedaviye eleksakaftor eklenmesinin ilave iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ciddi yan etki sıklığı ELX/TEZ/IVA ile tedavi edilen grupta %13.9 iken, TEZ/IVA grubunda %20.9 saptanmıştır. Heterozigot F508del mutasyonu olan grupta FEV1'de %14.3 artış olmuş, ter testi klor konsantrasyonu 41.8 mmol/L azalmıştır. Vücut kütle indeksi, KF yaşam kalite anketi solunumsal puanında da anlamlı iyileşme gözlenmiştir (24).

Diğer bir çalışmada, 6-11 yaş grubunda toplam 66 çocuk hastada ELX/TEZ/IVA, 30 kilo üzeri çocuklarda erişkin dozunda verilmiş (ELX 200 mg günde bir, TEZ 100 mg günde bir, IVA 150 mg 12 saatte bir), 30 kilo altındaki çocuklarda ise doz yarıya düşürülmüştür (ELX 100 mg günde bir, TEZ 50 mg günde bir, IVA 75 mg 12 saatte bir). Güvenilirlik ve tolerabilite her iki grupta da benzer bulunmuştur. Çalışmanın 24. haftasında ELX/TEZ/IVA ile tedavi edilen grupta FEV1'de yükselme (%10.2), KF yaşam kalite anketi solunumsal alt başlığında anlamlı iyileşme ve akciğer temizleme indeksinde (-1.71 ünite) ve ter testi klorür konsantrasyonunda (-60.9 mmol/L) anlamlı düşme saptanmıştır. Ayrıca VKİ de tedavi öncesi değerlere göre artmıştır (25). Heterozigot F508del mutasyonu olan hastalarda da kullanılabiliyor olmasının anlaşılması sayesinde, hastaların yaklaşık %90'ı 3'lü modülatör tedavi için uygun hâle gelmiştir (26).

Modülatör İlaçların Kullanımı

Modülatör ilaçları kullanan hastaların yakın takibi yapılmalı ve özellikle ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır. Tüm modülatörler günde iki kez ve yiyeceklerle ya da yemekten hemen sonra alınmalıdır. Modülatörlerin absorbsiyonunun artırılması için özellikle yağlı yiyeceklerle birlikte alınması gereklidir. Tabletler çiğnenmemelidir (27).

Modülatörlerin dozları "Kistik fibrozis tedavisinde kullanılan ilaç dozları" bölümünde belirtilmiştir.

Modülatör Tedavi Yan Etkileri

Dört modülatör ilaç da genel olarak iyi tolere edilir ve plasebo ile karşılaştırıldığında yan etkiye bağlı olarak tedavinin sonlandırılma oranları da düşüktür. En sık bildirilen yan etkiler, baş ağrısı, nazal/sinüs konjesyonu, rinore, üst solunum yolu enfeksiyonu, boğaz ağrısı, karın ağrısı, diyare, bulantı, döküntü ve baş dönmesidir. En korkulan yan etki karaciğer enzim yüksekliği ve ilaç etkileşimleridir.

a. Karaciğer fonksiyonları

Modülatör tedavileri kullanan hastalarda transaminazlarda yükselme gözlenebilir. Bazı durumlarda bilirubinde izole yükselme de görülebilir. Bu yan etki modülatör daha önce iyi tolere edilmiş olsa bile tedavi sırasında herhangi bir zamanda meydana gelebilir. Bu durum nadiren tedaviyi kesme veya dozu azaltma ihtiyacı doğurur. Tedaviyi kesmenin veya dozu azaltmanın gerekliliğini belirlemek için transaminazların ve bilirubinin düzeylerinin takibi önemlidir. Tablo 1'de transaminaz ve bilirubin yüksekliği durumundaki öneriler bildirilmiştir (28). Karaciğer enzimlerinin ilk yıl üç ayda bir, daha sonra yıllık olarak takip edilmesi önerilir. Orta veya şiddetli KF ile

Tablo 1: Karaciğer transaminaz ve bilirubin yüksekliğinin izlenmesi ve öneriler (28).

Laboratuvar Parametresi	>2X normalin üst sınırı	>3X normalin üst sınırı	>5X normalin üst sınırı	>8X normalin üst sınırı
ALT		1 ay sonra tekrarla	- Modülatörü KESİN - AST ve ALT'yi izleyin - AST ve ALT <2x normalin üst sınırı olduğunda modülatöre yeniden başlayın	Modülatörü KESİN
AST		1 ay sonra tekrarla	- Modülatörü KESİN - AST ve ALT'yi izleyin - AST ve ALT <2x normalin üst sınırı olduğunda modülatöre yeniden başlayın	Modülatörü KESİN
Biluribin	Ve AST veya ALT >3x normalin üst sınırı ise: -Modülatörü KESİN -2 hafta içinde izleyin -Bilirubin <1x normalin üst sınırı olduğunda modülatöre yeniden başlayın			

ALT: alanin aminotransferaz, **AST:** aspartat aminotransferaz

ilişkili karaciğer hastalığı olan kişiler için doz ayarlamalarına yönelik öneriler mevcuttur. Önceden sirozu olan ve portal hipertansiyonu olan ve KFTR modülatörlerine başlayan hastalarda karaciğer fonksiyonunda kötüleşme gözlenebilir (28).

b. Döküntülere yaklaşım

Modülatör tedavi kullanımından sonra döküntü gözlenebilmektedir. Döküntünün görülme sıklığı, özellikle hormonal kontraseptif kullanan kadın KF hastalarında ve ELX/TEZ/IVA hastalarında daha yüksektir. Döküntülerin büyük kısmı hafiftir ve kendiliğinden düzelir. Döküntü varlığında laboratuvar testleri (örn. hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri) veya Dermatoloji incelemesini içeren ek değerlendirmeler düşünülmelidir (27). Döküntü veya aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren tedavinin kesilmesini gerektirir. Tedavinin kesilmesinin gerektiği durumda, semptomlar kaybolduktan sonra uygun görülmesi halinde KFTR modülatörü yakın izlem ile yeniden başlanabilir. Bu hastalara duyarsızlaştırma protokolleri de uygulanabilir (29-31). Döküntünün tekrarlaması durumunda doz ayarlanması (doz azaltılması) (kanıta dayalı olmayan, vaka bazında) denenebilir (27).

c. Mental yan etkilere yaklaşım

Tüm KFTR modülatörleri için, önceden zihinsel sağlık sorunları geçmişi olmayan bireylerde bile, zihinsel sağlık üzerinde olumsuz etki vakaları (örneğin depresyon, anksiyete, duygudurum bozukluğu) rapor edilmiştir. Nedensel bir ilişki kurulmamış ve mekanizma net olmasa da, dikkat edilmesi gereken önemli bir potansiyel sonuçtur. Bu klinik durumlar, bazen ilacın durdurulmasına veya değiştirilmesine yanıt vermektedir. Hastanın psikolojik durumunun multidisipliner bir yaklaşımla incelenmesi gerekir. Çok ciddi bir vakada, aileyle görüşüldükten sonra modülatörün kesilmesi, daha düşük bir doz veya alternatif bir modülatör tedaviye geçiş düşünülebilir (27,28). Bu nedenle hastaların yıllık depresyon ve anksiyete ölçekleri ile değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda psikiyatri görüşü alınması önerilir.

d. Katarakt

Ivakaftor içeren rejimlerle tedavi edilen pediatrik hastalarda konjenital olmayan lens opasiteleri vakaları rapor edilmiştir. Bazı vakalarda başka risk faktörleri mevcut olsa da (kortikosteroid kullanımı, radyasyona maruz kalma gibi) IVA tedavisine atfedilebilecek olası bir risk göz ardı edilmemelidir. Modülatörler tedaviye başlayan pediatrik hastalarda başlangıçta ve takip süresince oftalmolojik muayeneler yapılmalıdır. Muayeneler başlangıçta, 6. ayda ve daha sonra 18 yaşına kadar yıllık olarak yapılmalıdır (28).

e. İlaç-ilaç etkileşimleri

Modülatör tedavi kullanan bir hastada ilaçları başlarken, keserken veya bir KFTR modülatöründen diğerine geçiş yaparken ilaç-ilaç etkileşimlerini değerlendirmek önemlidir. Lumakaftor-Ivakaftor kullanımıyla, ELX/TEZ/IVA ve TEZ/IVA kullanımına göre daha sık solunumsal yan etkiler ve ilaç-ilaç etkileşimleri bildirilmiştir (32).

- **Azol antifungalleri (itrakonazol, vorikonazol, posakonazol):** Azol grubu antifungaller, IVA, TEZ/IVA ve ELX/TEZ/IVA'nın eliminasyon yollarının inhibisyonuna ve ilacın birikmesine yol açar. Birlikte uygulama gerekliyse modülatör dozları azaltılmalıdır. Bu durumda haftada iki kez kullanımı önerilmektedir, ancak bu öneri, insan çalışmalarından değil, modellenmiş verilerden gelmektedir ve etkinlik kaybına yol açabilir. Lumakaftor-Ivakaftor için doz azaltımı gerekmese de LUM/IVA itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol düzeylerini azaltabilir ve dolayısıyla ideal olarak alternatif bir antifungal kullanılması gerekebilir (27).
- **Flukonazol** bu yolları diğer azol antifungallerine göre daha az etkiler ancak yine de IVA, TEZ/IVA ve ELX/TEZ/IVA'nın dozunun günde bir keze düşürülmesi önerilmektedir (27).
- **Klaritromisin:** Modülatörlerin birikmesine yol açabilir, bu nedenle IVA, TEZ/IVA ve ELX/TEZ/IVA'nın haftada iki kez kullanımı önerilmektedir. Azitromisin ile etkileşim yoktur, klaritromisin yerine azitromisin kullanımı daha uygundur (27).
- Gıdaların ve bitkisel ürünlerin de CYP3A'yı etkileyebileceğini unutmamak önemlidir. Greyfurt içeren yiyecek veya içecekler gastrointestinal kanalda CYP3A'yı inhibe edebildiğinden tüketilmemesi gerekmektedir (27).

- Modulatör ilaçların güçlü CYP3A indükleyicilerle (rifampin, rifabutin, fenitoin, sarı kantaron gibi) birlikte kullanılması önerilmemektedir (27,28).
- **Hormonal kontrasepsiyon:** IVA, TEZ/IVA ve ELX/TEZ/IVA kullanımında etkindir ancak LUM/IVA kullanan hastalarda oral, enjektabl, transdermal ve implantlar etkin değildir (27).

Modülatör Tedavi Öncesi Değerlendirme ve Takip

Hastalara modülatör tedavi başlamadan önceki ve başlandıktan sonraki ilk 1 yılda yapılması gerekenler Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu tetkikler hasta klinik olarak stabil olduğunda yapılmalıdır. Birinci yıldan sonra laboratuvar tetkikleri ve göz muayenesi yıllık olarak yapılmalıdır. Hastalar 3 ayda bir klinikte değerlendirilerek, ilaç uyumu, yeni eklenen tedaviler ve yan etkiler açısından değerlendirilmelidir.

Tedavi Yanıtı

Modülatör ilaçlara yönelik klinik araştırmalar, akciğer fonksiyonunda ve kilo alımında iyileşmeler olduğunu ve antibiyotik gerektiren pulmoner alevlenmelerin azaldığını bildirmiştir. KFTR modülatörleri sistemik ilaçlar olduğundan, terdeki klorür konsantrasyonuyla ölçülen ter bezlerindeki KFTR fonksiyonunu düzelterek ter klorür düzeyinde azalma sağlar.

Uzun süreli takip çalışmaları KFTR modülatörlerinin FEV1 düşüş hızı üzerindeki etkisini değerlendirmiştir (33-35). Bu çalışmalarda, KFTR modülatörleri kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında, FEV1 düşüş oranında

Tablo 2: KFTR modülatör tedavisi başlanan hastaların başlangıç ve izlem protokolü (28).

Rutin Klinik Kontrolü	Bazal	1. ay kontrolü	3. ay kontrolü	6. ay kontrolü	9. ay kontrolü	1. yıl kontrolü
KFTR genotipinin, ilk ter testinin ve özgeçmişin klinik değerlendirmesi ve incelenmesi (FEV1'deki düşüş ve son 2 yıldaki pulmoner alevlenmelerin sıklığı dahil)	X					
Boy, kilo ve kan basıncı ölçümü	X	X	X	X	X	X
Lab. Tetkik (Hemogram, ALT,AST, ALP, GGT, bilirubin, CK, INR)	X	X	X	X	X	X
Spirometri/LCI[a,b]	X	X	X	X	X	X
Balgam mikrobiyolojisi[c]	X	X	X	X	X	X
Göz muayenesi[d]	X			X		X
PHQ-9 ve GAD-7 anketleri[e]	X			X		X
Yan etki sorgulanması[f]	X	X	X	X	X	X
Kullanılan tedavilerin gözden geçirilmesi[g]	X		X	X	X	X
Ter testi	X		X			X
CFQ-R:RD anketi	X	X	X	X	X	X
Toraks BT görüntülemesi	X					X
Fekal elastaz	X		X			X

[a] Başlangıçta, 3. ve 12.ayda ve mümkün olduğunda ölçülecek. [b] FEV1 <%40 ise 6. ve 12. aylarda kardiyopulmoner egzersiz testi veya 6 dakikalık egzersiz testini dahil edin. [c] Balgam kültürü ya da derin faringeal aspirat ile alınan örnekler. [d] 6 ila 18 yaş arası hastalarda ve daha sonrasında 18 yaşına kadar yıllık olarak kataraktı dışlamak açısından göz doktoru tarafından yapılabilir. [e] 12 yaş ve üzeri hastalar için. [f] Ek değerlendirme gerektiren durumlar: döküntü, DIOS, pankreatit, mental sağlık, balgamda izole edilen yeni organizmalar. [g] Hava yolunun temizlenmesi de dahil olmak üzere tüm reçeteli ilaçların gözden geçirilmesi.

ALT: Alanin aminotransferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz, **CFQ-R:RD:** Revize Edilmiş Kistik Fibrozis Anketi; Solunum Alanı, **CK:** kreatin kinaz, **DIOS:** Distal intestinal obstrüksiyon sendromu, **GAD-7:** Genel Kaygı Bozukluğu-7, **LCI:** Akciğer temizleme indeksi, **PHQ-9:** Hasta Sağlığı Anketi-9.

bir yavaşlamayla birlikte akciğer fonksiyonu seyrinde bir iyileşme olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte, KFTR modülatörlerinin etkisine rağmen hastaların FEV1'inde zaman içinde hâlâ bir düşüş görülmektedir. Kistik fibrozis'li hastalarda yaşam beklentisi arttıkça, KFTR modülatörlerinin varlığında bile hastanın doğal yaşlanması nedeniyle FEV1'in yıldan yıla azalması beklenmektedir.

Modülatör ilaçların kullanımıyla birlikte ciddi hastalık yükü olan hastalarda hastalık şiddetinde anlamlı azalma ve klinik parametrelerde iyileşme gözlenmektedir. Ayrıca hastalar solunum semptomları, uyku kalitesi, genel refah ve fiziksel özsaygı üzerinde bir etki ve tedavi yükünün azaldığını bildirmektedir.

Veriler, KFTR modülatör tedavisine yanıt verenler ve yanıt vermeyenler olabileceğini göstermektedir. Yanıt verenleri belirlemek için KFTR modülatör tedavisinin en az 1 yıllık bir süre boyunca değerlendirilmesi gerekir. Pulmoner alevlenmelerdeki azalmaları değerlendirip, FEV1'in zaman içinde iyileşmesi ve stabilizasyonu belirlenmeli ve beslenmedeki iyileşme izlenmelidir (28).

İzlenecek anlamlı klinik yanıtlar şunları içerir:

1. Klinik stabilite anında elde edilen FEV1 veya Akciğer Temizleme İndeksi (LCI) (varsa) ile ölçülen akciğer fonksiyonundaki iyileşme
2. Akciğer alevlenmelerinin sayısında azalma
3. Akciğer fonksiyonunun zamanla stabilizasyonu (akciğer fonksiyonlarında olağan düşüşün azalması)
4. Solunum semptomlarının azalması veya stabilizasyonu
5. Beslenme durumunun iyileşmesi
6. Yaşam kalitesi puanlarında iyileşme
7. Terde klor düzeyinin azalması

Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Tedavi yanıtı şu şekilde değerlendirilir: (28).

3. ay:

1) Klinik stabilite sırasında ölçülen ppFEV1'de >%5'lik mutlak iyileşme

veya

2) Ter klorüründe başlangıca göre %20 veya 20 mmol/L azalma

veya

3) Solunum semptomlarında iyileşme (CFQ-R: Solunum Alanı ile ölçüldüğü üzere) > 4 puan.

12 ay:

Tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek bir yan etki söz konusu değil ise ve aşağıdakilerden biri veya daha fazlasının bulunması:

a. Pulmoner alevlenmelerde (damardan veya oral antibiyotik tedavisi) %20 oranında azalma, veya
b. Akciğer fonksiyonundaki düşüş oranının stabilizasyonu, veya
c. Büyüme ve beslenmenin normalleşmesiyle birlikte beslenme durumunda iyileşme, veya
d. Toraks bilgisayarlı tomografisinde radyolojik iyileşme veya stabilite

Hamilelik ve KFTR modülatörleri

Modülatör ilaçlar, klinik durumdaki iyileşme ve serviks ve uterustaki mukus üzerindeki etkileri nedeniyle KF'li kadınlarda doğurganlığı artırabilir ve bu nedenle KFTR modülatörleri kullanan kadınların, planlanmamış gebelikleri önlemek için doğum kontrolü kullanması önemlidir. Modülatör ilaçların klinik deneyleri, etkili doğum kontrolü kullanmayan kadınları kapsam dışı bıraktığından, bu ilaçların gelişmekte olan insan fetüsü üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Hayvan deneylerinde normal insan dozlarında IVA, LUM, TEZ ve ELX kullanımının organogenez üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir (28).

Gerçek dünya deneyimi sınırlıdır ancak vaka raporları ve araştırmalar, KFTR modülatörlerinin hamilelik sırasında iyi tolere edildiğini göstermiştir. Modülatörlerin kesilmesi klinik durumda anlamlı bir düşüşle ilişkilendirildiğinden, hamilelik sırasında KFTR tedavisinin riskleri/yararları, ideal olarak hamilelikten önce tartışılmalıdır. Modülatör ilaçlar anne sütüne de geçmektedir. Modülatör ilaçlar çocuklarda kataraktla ilişkilendirildiğinden, KFTR modülatörleri kullanan annelerden doğan/anne sütü alan bebeklerin oftalmolojik muayeneden geçmesi tavsiye edilir (28).

Akciğer Nakli yapılmış KF Hastalarında Modülatör Kullanımı

Akciğer nakli, son dönem akciğer hastalığı olan KF'li hastalar için önemli bir tedavi seçeneğidir. Modülatör ilaçların akciğer greft fonksiyonunu doğrudan iyileştirmesi beklenmese de, kronik rinosinüzit ve gastrointestinal hastalık gibi KF'nin ekstrapulmoner belirtilerini hafifletme potansiyeline sahiptirler. Paranazal sinüsler transplantasyonu takiben patojenler için bir rezervuar görevi görebilmektedir. Bu nedenle kronik rinosinüzitin KFTR modülatörleri ile tedavisi, akciğer transplantasyonundan sonra solunum yolu enfeksiyon komplikasyonlarını azaltabilir (36-39). Ancak KFTR modülatörleri ile kalsinörin inhibitörleri gibi immün baskılayıcılar arasında ilaç-ilaç etkileşimleri görülebilir (40). Ek olarak, KFTR modülatörlerinin kullanımına bağlı karaciğer hasarı, akciğer nakli alıcısında kullanılan antimikrobiyallerin ve hepatotoksisite ile ilişkili bağışıklık baskılayıcı ilaçların yönetimini zorlaştırabilir.

KFTR modülatörlerinin kesilmesi

Dozun azaltılmasına rağmen devam eden veya tekrarlayan yan etkileri olan hastalarda KFTR modülatör tedavisinin kesilmesi (veya dozun azaltılması) ve/veya kesilip yeniden tedavi uygulanması aşağıdaki durumlarda düşünülmelidir (28):

1. Transaminazlarda normalin 8 katı yükseklik veya transaminazda normalin 3 katı yükseklikle beraber bilirubinde 2 kat yükseklik olması
2. Tedaviyle gelişen alerjik reaksiyonlar ve başarısız desensitizasyon

Bununla birlikte, tedaviyi bırakmanın risk-yarar durumu, yan etkinin ciddiyetine ve tedaviyi kesme riskine bağlı olarak vaka bazında değerlendirilmelidir.

Kistik fibrozis ekibi tarafından değerlendirildiğinde, KFTR modülatörüne yanıt kriterlerini karşılamayan veya KFTR modülatörüne uyumsuz hastalarda tedavi kesilmelidir. Tedaviyi sonlandırma kararı, klinik olarak stabil hastada, komorbid hastalıklar değerlendirildikten ve hastanın tedaviye uyumsuzluğu araştırıldıktan sonra dikkatlice verilmelidir.

Pratik Noktalar

- Ivakaftor tedavisi birinci aydan itibaren kullanılabilmektedir, ilaca uygun 97 mutasyon bildirilmiştir.
- Lumakaftor-ivakaftor tedavisi homozigot F508del mutasyonu olan 1 yaş üstü hastalarda kullanılabilir.
- Tezakaftor-ivakaftor tedavisi 6 yaş üzeri ve homozigot F508del mutasyonu olan veya in-vitro/klinik çalışmalarda bu ilaca yanıt veren mutasyonlardan en az birini taşıyan hastalar için uygundur.
- Eleksakaftor/Tezakaftor/İvakaftor tedavisi en az bir kopya F508del mutasyonu veya tedaviye uygun en az bir mutasyonu olan 2 yaş üzeri hastalarda kullanılabilmektedir.
- Modülatör ilaçlar günde iki kez ve tok karnına yağlı yemeklerle alınmalıdır.
- Modülatör kullanan hastalarda azol antifungalleri (itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, flukonazol), klaritromisin, CYP3A indükleyiciler (rifampin, rifabutin, fenitoin, sarı kantaron gibi) ve greyfurt içeren yiyecek ve içeceklerle olabilecek ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.
- Modülatör ilaçlar genel olarak iyi tolere edilir. En sık bildirilen yan etkiler karaciğer fonksiyonlarında bozulma, katarakt, baş ağrısı, nazal/sinüs konjesyonu, rinore, üst solunum yolu enfeksiyonu, boğaz ağrısı, karın ağrısı, diyare, bulantı, döküntü ve baş dönmesidir.
- KFTR modülatörleri kullanan hastalarda transaminazlarda yükselme gözlenebilir, ancak bu durum nadiren tedaviyi kesme, dozu azaltma veya modülatörün kesilmesi ihtiyacını doğurur.
- KFTR modülatörü kullanan hastalarda katarakt, depresyon ve anksiyete gelişme riski açısından hastalar mutlaka değerlendirilmelidir.
- Modulator tedavi öncesi hasta stabil olduğunda klinik ve laboratuvar değerlendirmeler yapılmalı, tedavi başlandıktan sonra her 3 ayda bir hasta mutlaka değerlendirilmelidir.

- Tedaviye cevabı belirlemede solunum fonksiyon testleri, ter testi düzeyleri, yaşam kalite anketleri, radyolojik görüntüleme sonuçları değerlendirilmelidir.
- KFTR modülatörüne yanıt kriterlerini karşılamayan veya KFTR modülatörüne uyumsuz hastalarda veya ciddi yan etki gelişmesi durumunda tedavi kesilmelidir.

Kaynaklar

1. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, et al. From ivacaftor to triple combination: a systematic review of efficacy and safety of CFTR modulators in people with cystic fibrosis. Int J Mol Sci 2020; 21: 5882.
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: A global perspective. Lancet Respir Med 2020; 8: 65-124.
3. Zampoli M, Kashirskaya N, Karadag B, et al. Global access to affordable CFTR modulators: time for action? J Cyst Fibros 2022; S1569-1993(22).00083-2.
4. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-KFTR mutation. N Engl J Med 2010; 363:1991-2003.
5. https://www.kalydecohcp.com: (KALYDECO® (ivacaftor) | Healthcare Professionals
6. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-KFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. Health Qual Life Outcomes 2015; 13: 93.
7. 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
8. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-KFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). Lancet Respir Med 2014; 2: 902-10.
9. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, et al. KIWI Study Group. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a KFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. Lancet Respir Med 2016; 4: 107-15.
10. Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, et al. ıvacaftor in ın-fants aged 4 to <12 months with cystic fibrosis and a gating mutation. results of a two-part phase 3 clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2021; 203: 585-93.
11. De Boeck K, Munck A, Walker S, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. J Cyst Fibros 2014; 13: 674-80.
12. Moss B, Flume PA, Elborn JS, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117HisKFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2015; 3: 524-33.
13. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by KFTR modulation with ivacaftor. Thorax 2018; 73: 731-40.
14. Volkova N, Moy K, Evans J, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. J Cyst Fibros 2020; 19: 68-79.
15. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe-508del CFTR. N Engl J Med 2015; 373: 220-31.
16. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-KFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. Lancet Respir Med 2017; 5: 107-18.
17. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F, et al. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study. Lancet Respir Med 2021; 6: S2213-2600(21).00069-2.
18. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-ıvacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 2015; 373: 220-31.
19. Tong K, Barker D, France M, et al. Lumacaftor/ivacaftor reduces exacerbations in adults homozygous for Phe508del mutation with severe lung disease. J Cyst Fibros 2019; 19: 415-20.
20. https://www.symdekohcp.com:TreatmentEligibility|SYMDEKO® (tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor))
21. Walker S, Flume P, McNamara J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2019; 18: 708-13.
22. Akshintala VS, Kamal A, Faghih M, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators reduce the risk of recurrent acute pancreatitis among adult patients with pancreas sufficient cystic fibrosis. Pancreatology 2019; 19: 1023-6.
23. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659– Tezacaftor–Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. N Engl J Med 2018; 379: 1599-611.
24. Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-45).-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. N Engl J Med 2018; 379: 1612-20.
25. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ıvacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one *F508del* allele. Am J Respir Crit Care Med 2021: 15; 203: 1522-32.

26. https://www.trikafta.com: Who Is TRIKAFTA® For? | TRIKAFTA® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor)
27. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital. https://www.rbht.nhs.uk/sites/default/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202023/CF%20guideline%202023%20FINAL_081223.pdf
28. Canadian Clinical Consensus Guideline for Initiation, Monitoring and Discontinuation of CFTR Modulator Therapies for Patients with Cystic Fibrosis, June 2022. https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/Consensus%20Guideline%20-%20CFTR%20Modulators%20June%202022%20(004).%20FINAL-ua.pdf29. Leonhardt K, Autry EB, Kuhn RJ, et al. CFTR modulator drug desensitization: Preserving the hope of long term improvement. Pediatr Pulm. 2021;56(8):2546–52.
30. Balijepally R, Kwong D, Zhu L, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor outpatient desensitization. Ann Allergy Asthma Immunol Official Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2021;128(1):104–5.
31. Patterson A, Autry E, Kuhn R, et al. Ivacaftor drug desensitization. Pediatr Pulm. 2019;54(6):672–4.
32. Gavioli EM, Guardado N, Haniff F, et al. A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. J Clin Pharm Ther 2021; 46: 286-94.
33. Duckers J, Lesher B, Thorat T, et al. Real-World Outcomes of Ivacaftor Treatment in People with Cystic Fibrosis: A Systematic Review. J. Clin. Med. 2021, 10, 1527.
34. Kawala CR, Ma X, Sykes J, et al. Real-world use of ivacaftor in Canada: A retrospective analysis using the Canadian Cystic Fibrosis Registry.https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.03.008
35. Flume PA, Fischer Biner R, Downey DG, et al. Long-term safety and efficacy of tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. Lancet Respir Med 2021; 9: 733–46.
36. Johnson BJ, Choby GW, O'Brien EK. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis—Current management and new treatments. Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2020;5(3):368–74.
37. Mainz JG, Hentschel J, Schien C, et al. Sinonasal persistence of Pseudomonas aeruginosa after lung transplantation. J Cyst Fibros. 2012;11(2):158–61.
38. Coi KJ, Cheng TZ, Honeybrook AL, et al. Correlation between sinus and lung cultures in lung transplant patients with cystic fibrosis. Int Forum Allergy Rh. 2018;8(3):389–93.
39. Morlacchi LC, Greer M, Tudorache I, et al. The burden of sinus disease in cystic fibrosis lung transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2018;20(5):e12924.
40. Smith M, Ryan KJ, Gutierrez H, et al. Ivacaftor- elexacaftor-tezacaftor and tacrolimus combination in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2021;21(1):e8–10.

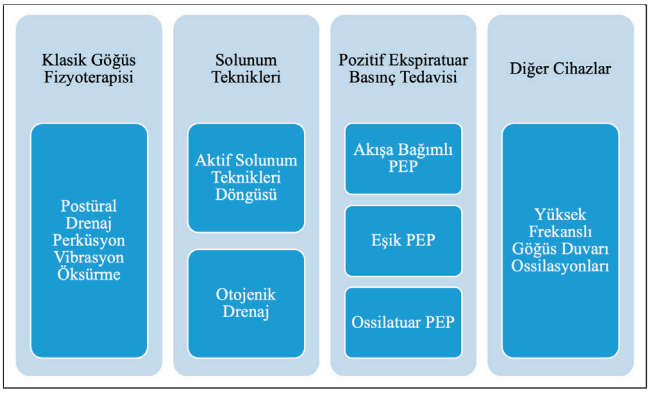
4.15. Göğüs Fizyoterapisi ve Egzersiz

Kistik fibrozis'te malnutrisyon, glukokortikoid kullanımı sonucu kas zayıflığı, osteoporoz, postür problemleri, eklem hareket kısıtlılıkları nedeni ile egzersiz kapasitesi ve kas kuvveti azalır; yorgunluk gelişir (1). Göğüs fizyoterapisi ve egzersiz, hastaların tedavisinin önemli bileşenlerini oluşturur.

Göğüs Fizyoterapisi

Göğüs fizyoterapisi KF'de solunum semptomlarının yönetimi, solunum fonksiyonlarının korunması ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması amacı ile yapılan önemli bir uygulamadır (1,2). Havayolu sekresyonlarının temizlenmesini sağlar; enfeksiyonların önlenmesi, oluşan enfeksiyonların tedavisi ve havayolu obstrüksiyonunun azaltılmasına katkıda bulunur. Havayolu temizleme tekniklerinin yaşam boyu uygulanması gerekir. Uygulamaların kısa süreli de olsa bırakılmasının solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (3).

Kistik fibrozis hastalarının tedavisinde kullanılan çok sayıda havayolu temizleme tekniği mevcuttur (Şekil 1). Bunların birbirlerine üstünlükleri sınırlıdır. Havayolu temizleme tekniklerinin seçimi ve kullanımı, hastanın yaşı, kooperasyon düzeyi, deneyim, yan etkiler, bireyin havayolu patofizyolojisi ve eldeki olanaklara göre şekillenir (4). Hastanın pasif olduğu uygulamalar, hastanın tedaviye aktif katıldığı cihaz gerektirmeyen uygulamalar ve yardımcı cihaz kullanımını gerektiren havayolu temizleme tekniklerini içerir (Tablo 1). Klasik göğüs fizyoterapisi ile



Şekil 1. Kistik fibrozis'te kullanılan havayolu temizleme teknikleri (PEP: Pozitif ekspiratuar basınç)

Tablo 1. KF'te farklı havayolu temizleme tekniklerinin özellikleri

Klasik Göğüs Fizyoterapisi
• **Postüral drenaj, perküsyon, vibrasyon, öksürme** • Postüral drenaj: Gravitenin sekresyonların santral havayollarına iletilmesi • Perküsyon ve vibrasyon: Göğüs duvarına uygulanan mekanik enerji ile sekresyon mobilizasyonu
Aktif Solunum Teknikleri Döngüsü
• **Solunum kontrolü, torakal ekspansiyon egzersizleri, zorlu ekspirasyon tekniği** • Solunum Kontrolü: Sakin tidal solunum • Torakal ekspansiyon egzersizleri: İnspiratuar solunum kaslarının kullanımı ile plevra basıncının azaltılması • Zorlu ekspirasyon tekniği: Solunum kontrolü ve huffing
Otojenik Drenaj
• Düşük akciğer volümlerinden, orta akciğer volümüne ve derin solunuma ilerlenen üç fazlı drenaj
Pozitif Ekspiratuar Basınç (PEP) Tedavisi
• Eşik PEP, akışa bağımlı PEP • Kollateral ventilasyonu artırarak ve havayollarını stabilize ederek, sekresyonların gerisine hava akışı
Ossilatuar PEP
• Ekspirasyon fazı sırasında havayolunda PEP ve ossilasyon
Yüksek Frekanslı Göğüs Duvarı Ossilasyonları
• Göğüs duvarının dışarıdan ossilasyonu ile tekrarlı öksürük etkisi yaratacak yüksek hava akışlarının elde edilmesi.

hastanın tedaviye devamlılığının düşük olması ve klasik drenajın olumsuz etkileri nedeni ile çeşitli havayolu temizleme teknikleri geliştirilmiştir (5). Günümüzde klasik göğüs fizyoterapisi (postüral drenaj, perküsyon, vibrasyon, öksürme) bebeklerde ve küçük çocuklarda kullanılmaktadır. Daha ileri yaşlarda hastanın tedavisini bağımsız yapabildiği aktif solunum teknikleri döngüsü, otojenik drenaj, pozitif ekspiratuar basınç (PEP) tedavisi, ossilatuar PEP ve yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonları geliştirilmiştir.

Klasik Göğüs Fizyoterapisi

Klasik göğüs fizyoterapisi, postüral drenaj, perküsyon, vibrasyon ve öksürmeden oluşur (5). Postüral drenaj, akciğer segmentlerinin yer çekimi yardımı ile drene edilmesini sağlar. Perküsyon; inspirasyon ve ekspirasyon boyunca uygulanır, gaz-likit etkileşimini artıran hava akımı sağlayarak, sekresyonların gevşemesine ve atılımına yardımcı olur (6,7). Vibrasyonda, göğüs duvarına ekspirasyon boyunca kompresyon ve ossilasyon uygulanır (8). Hastanın toleransına göre, dinlenme aralıkları verilerek uygulama yapılır.

Klasik göğüs fizyoterapisi hastanın aktif katılımının olmadığı bir uygulama olduğundan ve hasta kooperasyonunu gerektirmediğinden, bebeklerde ve küçük çocuklarda sıklıkla kullanılmaktadır. Baş aşağı pozisyonlama gastroözofageal reflü oluşumu, dispnede artış ve oksijen desatürasyonuna neden olabilir (9-11). Bu gibi durumlarda, baş aşağı pozisyonların kullanılmadığı modifiye drenaj pozisyonları kullanılmalıdır (10-12).

Aktif solunum teknikleri döngüsü

Aktif solunum teknikleri döngüsü, hastanın tedaviye aktif katılımını gerektiren, solunum kontrolü, torakal ekspansiyon egzersizleri ve zorlu ekspirasyon tekniğinden oluşur (1). Solunum kontrolü alt göğsü kullanarak bireyin kendi solunum frekansı ve derinliğinde yapılan sakin tidal solunumdur. Torakal ekspirasyon egzersizleri, derin inspirasyon ve pasif ekspirasyonu içerir. Zorlu ekspirasyon tekniği solunum kontrolü ve güçlü nefes verme tekniğinden (*huffing*) oluşur (13). Aktif solunum teknikleri döngüsünün torakal ekspansiyon egzersizleri fazına, perküsyon ve sallama (*shaking*) eklenebilir. Perküsyon inspirasyon ve ekspirasyon fazında uygulanır. Sallama,

vibrasyondan daha büyük salınımları olan daha yoğun bir manevradır. Sallamada ekspirasyon fazı sırasında göğüs duvarına büyük amplitüdlü ve düşük frekanslı ritmik kompresyon uygulanır.

Aktif solunum teknikleri döngüsü, KF'de sekresyonların atılımında etkili olur. Küçük çocuklarda ve erişkinlerde havayolu temizleme tekniği olarak kullanılabilir. Yaşam boyu uygulanabilir. Stabil dönemde ve alevlenme dönemlerinde ihtiyaca göre uyarlanarak kullanılabilir (1). Yardımcı cihazlar ile kombine edilebilir.

Otojenik drenaj

Otojenik drenaj farklı seviyelerdeki bronşlarda en yüksek hava akımının oluşturulması amacıyla uygulanan kontrollü solunumdur. İnspirasyon ve ekspirasyon akış hızları düzenlenir. Bu teknikte en yüksek hava akışı ve düşük havayolu direnci hedeflenir (14). Hasta otojenik drenajı kendi başına uygulayabilir (4). Otojenik drenajın, postüral drenaj, perküsyon, PEP ve aktif solunum teknikleri döngüsü kadar etkili olduğu kısa süreli çalışmalarla gösterilmiştir (15-17). Otojenik drenaj alet kullanımını gerektirmez. Günlük pratikte, otojenik drenaj uygulaması PEP tedavisi ile kombine edilebilir. Yüksek kooperasyon gerektiren bir teknik olan, otojenik drenaj 8 yaşından büyük çocuklara öğretilebilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda yardımlı otojenik drenaj uygulaması yapılabilir (5). Yardımlı otojenik drenajda, manuel olarak veya elastik bantlarla göğüs duvarı stabilize edilir ve hedeflenen bölgelerde optimal hava akışı oluşturulur (18).

Pozitif ekspiratuar basınç tedavisi

Pozitif ekspiratuar basınç tedavisi, özel cihazlar ile solunum sırasında PEP uygulanan bir sekresyon temizleme yöntemidir (1). Pozitif ekspiratuar basınç cihazları, havayollarını açar; havanın sekresyonların gerisine geçişini sağlar ve sekresyon mobilizasyonuna yardımcı olur (19). Stabil ekspirasyon ortası ekspiratuar basınç sağlayan bir direnç belirlenerek uygulama yapılır (2,4). Akışa bağımlı veya akıştan bağımsız (eşik PEP) formları bulunmaktadır. Akışa bağımlı PEP cihazlarında, etkinlik düzeyi hastanın oluşturduğu akıma bağlıdır. Akıştan bağımsız PEP cihazlarında hastanın oluşturduğu akım ne olursa olsun, hedeflenen PEP değerine ulaşılabilir. Pozitif ekspiratuar basınç ile ekspiratuar akışa direnç uygulaması, küçük havayollarının kapanmasını sınırlar ve kollateral ventilasyon ile havalanmayı artırır (20). Sekresyonlar proksimal havayollarına iletilir. Pozitif ekspiratuar basınç tedavisi ile etkili havayolu temizliği sağlanabilmesi için, öksürme veya zorlu ekspirasyon tekniği ile birlikte kullanılması gerekir. Aktif solunum teknikleri döngüsü ve otojenik drenaj ile kombine edilebilir (2).

Pozitif ekspiratuar basıncın solunum fonksiyonlarını düzelttiği, ventilasyonun dağılımını artırdığı ve akut alevlenmelerin sayısını azalttığı ve diğer havayolu temizleme teknikleri kadar etkin olduğu gösterilmiştir (21-24). Pozitif ekspiratuar basınç çalışmalarının çoğu klinik olarak stabil hastalarda yapılmıştır.

Ossilatuar pozitif ekspiratuar basınç tedavisi

Ossilatuar PEP'te, sekresyonların mobilizasyonu için ossilasyonlar PEP ile birleştirilir (1). Pozitif ekspiratuar basınç, havayolarının kollapsını önler; ossilasyon ekspiratuar akışı kesintiye uğratır. Mukus vizkozistesini azaltır ve mukus temizlenmesini artırır (7, 19). İntratorasik ossilasyonlar, havayolunda kontrollü pozitif basınç salınımları yaratır. Endobronşiyal basınç dalgalanmaları, havayolunda vibrasyon etkisi oluşturur ve mukusun havayolu duvarından koparılmasını sağlar. Ekspirasyon sırasında havayolu kollapsını önler. Mukusun proksimal havayoluna iletimini kolaylaştırır ve böylece mukus temizlenmesinde artış sağlanır (19).

Ossilatuar PEP uygulaması çeşitli cihazlar kullanılarak yapılabilmektedir. Flutter cihazında ossilasyon etkisi, aletin açısal konumu ile sağlanır; etkileri yer çekimine bağımlıdır (21). Pozitif açılanma hava akışı şiddetini ve PEP etkisini değiştirir; negatif açılanmanın ise zorlu ekspirasyon etkisini artırdığı saptanmıştır (25). *Acapella*'da ekspiratuar akımı kesen valf ossilasyon yaratır. Valfin kapanması mıknatıs ve dengeleyici ağırlık ile sağlanır (19). Etkileri yer çekiminden bağımsızdır ve yan yatış dahil istenilen pozisyonda kullanılabilir (22).

Yapılan çalışmalar, *Acapella*'nın sekresyonları temizlemede aktif solunum teknikleri döngüsü kadar etkili olduğunu, *flutter*'a göre daha stabil bir dalga formu sağladığını ve düşük akış hızlarındaki PEP sınırının daha geniş

olduğunu göstermiştir (26, 27). Aerobika'da ossilasyon ve PEP sistemi kullanılır. Nebulizatör ile birlikte eş zamanlı da kullanılabilir (19).

Yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonları

Yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonları, bir ceket ve kompressor aracılığı ile göğüs duvarında dışarıdan ossilasyon oluşturarak, hava akış hızını artırır. Yüksek hava akış hızları, tekrarlı öksürük benzeri koparma kuvvetleri yaratır (22). Sekresyonların vizkositesini azalttığı ve ventilasyonun dağılımını artırdığı gösterilmiştir (28). Uygulama kalp hızı değişkenliğini etkileyebileceğinden, kalp hızı izlemi yapılarak uygulanması önerilmektedir (29).

KF'te hastaların kullandığı inhale ilaçların havayolu temizleme teknikleri ile kombinasyonu gerektiğinde, uygulama fizyoterapi öncesinde bronkodilatatörler, mukolitikler, fizyoterapi, sonrasında (kullanılıyorsa) inhale kortikosteroidler ve inhale antibiyotikler sıralaması ile yapılır (30,31). Mukolitikler sekresyonların yoğun olduğu durumlarda, fizyoterapi sonrasında da uygulanabilir (30).

KF'te hastalık ilerleyici olduğundan yaşam boyu fizyoterapi uygulanması gerekir. Bu uzun soluklu yaklaşım, hastaların tedaviye katılımını da önemli hâle getirmektedir.

Bir çalışmada ülkemizde KF'te fizyoterapiye katılmama nedenlerinin en çok "tembellik," "unutma," "sıkılma," "başka bir kişiye bağımlılık" ve "fizyoterapinin öneminin farkında olunmaması" olarak şekillendiği belirlenmiştir (32). Tedaviye katılımı azaltan diğer etkenler daha az sıklıkla olmak üzere iyi hissetme, yapılan uygulamaların sosyal yaşamı engellemesi, zaman eksikliği, üzgün hissetme ve uygulamayı bilmeme şeklindedir.

Hastanın ve hasta yakınlarının fizyoterapinin önemi ve farklı uygulama yaklaşımları konusunda bilgilendirilmesi önem taşımaktadır. Başka bir kişiye bağımlılığın yarattığı sıkıntıların giderilmesinde, hastanın kendi kendine yapabileceği aktif solunum teknikleri döngüsü, otojenik drenaj uygulamaları ve yardımcı cihazlarla yapılan uygulamalar olduğu akılda tutulmalıdır. "Sıkılma"nın yaratacağı olumsuz etkileri en aza indirmek için uygulamalar arasında ve cihazlar arasında zaman zaman geçiş yapılması ve düzenli kontroller ile tekdüzeliği azaltarak, hastanın tedaviye katılımına yardımcı olabilir. Hastaların KF ve fizyoterapi yaklaşımları ile ilgili bilgilerinin zaman zaman güncellenmesi, fiziksel aktivite olanaklarının tartışılması, uygulamaların çeşitlendirilmesi ve kişisel yönetim yaklaşımlarının uygulanması önemlidir.

Egzersiz

Egzersiz fiziksel aktivitenin özel olarak planlanmış ve yapılandırılmış bileşenidir (33). Egzersiz eğitimi, egzersiz kapasitesinin artırılmasına olanak sağlar. KF'te egzersiz, fiziksel sağlığı düzeltir ve havayolu temizlenmesine katkıda bulunur (1). Egzersiz sırasında oluşan ventilatuar gereksinim artışı, tidal volüm ve solunum akışı artışı ile karşılanır. Egzersiz sırasında ventilasyon ve tepe akım hızında (PEF) oluşan artış, mukus hareketini ve temizlenmesini artırır (4, 33). Egzersiz, mukusun mekanik empedansını azaltır; ekspiratuar akım hızlarını artırır ve öksürüğü stimüle eder (34-38). Egzersizin havayolu temizlenme teknikleri yerine kullanımı konusunda yeterli bilgi birikimi bulunmamaktadır. Bu nedenle, eldeki bilgiler havayolu temizlenme tekniklerinin yaşam boyu kullanılması gerektiğini göstermektedir (1,39).

Egzersiz eğitimi ile fizyolojik adaptasyonlar oluştukça, egzersiz parametrelerinin (şiddet, süre, sıklık) yeniden belirlenerek, egzersizin yaşam boyu sürdürülen bir alışkanlık hâline gelmesi sağlanmalıdır. Egzersize katılım özellikle hastanın ailesi ve akranları ile sosyalleşmesine olanak sağladığından önemlidir.

Aerobik Egzersiz Eğitimi

Egzersiz eğitimi aerobik kapasiteyi geliştirebilir. Aerobik kapasiteyi geliştiren egzersiz programları, geniş kas gruplarını aktivite eden, ritmik ve dinamik aktiviteleri kullanır (34). Aerobik egzersiz eğitiminde genellikle sürekli egzersiz tipinde, en az 30 dakika süren orta şiddetli aerobik aktiviteler kullanılır (Şekil 2). Aerobik egzersiz eğitimi, KF'de prognozu düzeltir; kas kuvvetini artırır; kan glukoz kontrolü ve kemik mineral dansitesinde artış sağlar (33-40). Yaşam kalitesini düzeltir (41).

Sürekli aerobik egzersiz eğitiminin yanısıra, yüksek şiddetli aralıklı egzersiz eğitiminin (HITT) egzersiz kapasitesi ve fiziksel fonksiyonu geliştirdiğini gösteren çalışma sonuçları bulunmaktadır (42).

Egzersizin Tipi	Egzersizin Şiddeti	Egzersizin Süresi	Egzersizin Sıklığı
• Aerobik (Dayanıklılık)	• Orta şiddetli (maksimal kalp hızının % 75'i)	• 30 dk/gün	• En az 3 gün/hafta

Şekil 2. KF'te aerobik egzersiz eğitimi bileşenleri

Egzersizin Tipi	Egzersizin Şiddeti	Egzersizin Süresi	Egzersizin Sıklığı
• Dirençli (Kuvvet)	• % 70-85 1RM	• 8-12 tekrarlı 1-3 set	• 2-3 gün/hafta

Şekil 3. KF'te dirençli egzersiz eğitimi (1RM: 1 maksimum tekrar)

KF ile ilişkili diyabeti olanlarda, haftada 150 dakika orta şiddetli aerobik egzersiz önerilmektedir. Şiddetli aktiviteler sırasında kan glukozu izlemi özellikle önemlidir. Egzersiz ile ilişkili olarak ek karbonhidrat alınması veya insülin dozunun değiştirilmesi gündeme gelebilir (43).

Dirençli egzersiz eğitimi

KF'te egzersiz eğitiminde, aerobik egzersiz eğitimi ile birlikte, periferal kasların eğitimi için anaerobik metabolizmanın baskın olduğu planlı ve yapılandırılmış aktivitelere de yer verilir (4, 33). Bu egzersiz eğitiminde, serbest ağırlıklar, elastik bantlar ve kişinin kendi vücut ağırlığı kullanılır. Ekstremiteler ve gövde kaslarını içeren egzersizler, haftada 2-3 gün, 1 maksimum tekrarın %70-85'inde, 8-12 tekrarlı 1-3 set olarak uygulanır (Şekil 3) (44). Anaerobik egzersiz eğitimi, kan laktat düzeyini ve zirve gücü olumlu yönde etkiler (45). Yağsız vücut ağırlığını düzenler (46). Dirençli egzersiz eğitimi kas kuvveti ve dayanıklılığının artmasını sağlar (46-48). Serbest ağırlıklar, vücut ağırlığı, elastik dirençli bantlar kullanılarak yapılabilir.

Fiziksel aktivite

Aerobik kapasite ve mortalite arasındaki ilişki nedeni ile fiziksel aktivite KF'te tedavinin önemli bir bölümünü oluşturur (49, 50). Ergenlik dönemi ile birlikte, özellikle kızlarda olmak üzere, fiziksel aktivite alışkanlığında azalma olduğu görülmektedir (33). Davranış değişikliği programları ile hastaların planlı egzersiz seansları dışında da mümkün olduğunca fiziksel olarak aktif olmaları istenir. Düzenli fiziksel aktivite fiziksel ve mental sağlığı iyileştirir yaşam kalitesini artırır (33, 51).

Sonuç

Sonuç olarak, göğüs fizyoterapisi akut ve kronik solunum problemlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan çok sayıda modaliteyi içerir. Havayolu obstrüksiyonunu ve sekresyon birikimi sorunları dışında, ventilatuar pompa fonksiyon bozukluğu, dispne, egzersiz performansı ve yaşam kalitesi gibi solunum hastalıklarında ortaya çıkan problemler de fizyoterapi uygulamalarının kapsamında yer almaktadır. Bu bölümde açıklanan uygulamaların yanı sıra, solunum sistemini etkileyen çok sayıda durumda etkili olduğu gösterilen aerobik egzersiz eğitimi ve periferal kas eğitimi de solunum fizyoterapi yaklaşımları içinde yer almaktadır.

Kaynaklar

1. Button BM, Wilson C, Dentice R, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. Respirology 2016; 21: 656-67.
2. Kiernan N, Johnstone B, Anderson P, Stewart R. Positive expiratory pressure (PEP) therapy. What pressures do we achieve in young children with cystic fibrosis? A single-centre study. BMJ Paediatrics Open 2020; 4: e000792.

3. Desmond KJ, Schwenk WF, Thomas E, et al. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1983; 103: 538-42.
4. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev 2019; 1: CD011231.
5. Corten L, Morrow BM. Autogenic drainage in children with cystic fibrosis. Pediatr Phys Ther 2017; 29: 106-17.
6. Sutton PP, Lopez-Vidriero MT, Pavia D, et al. Assessment of percussion, vibratory-shaking and breathing exercises in chest physiotherapy. Eur J Respir Dis 1985; 66: 147-52.
7. Fink JB. Positioning versus postural drainage. Respir Care 2002; 47: 769-77.
8. Van der Schans CP. Conventional chest physical therapy for obstructive lung disease. Respir Care 2007; 52: 1198-206.
9. Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, Phelan PD. Postural drainage in cystic fibrosis: is there a link with gastro-oesophageal reflux? J Paediatr Child Health 1998; 34: 330-4.
10. Cecins N, Jenkins S, Pengelly J, Ryan G. The active cycle of breathing techniques - to tip or not to tip? Respir Med 1999; 93: 660-5.
11. McDonnell T, McNicholas WT, FitzGerald MX. Hypoxaemia during chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. Ir J Med Sci 1986; 155: 35).-8.
12. Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, et al. Chest physiotherapy in infants with cystic fibrosis: to tip or not? A five-year study. Pediatr Pulmonol 2003; 35: 208-13.
13. Mckoy NA, Wilson LM, Saldanha IJ, et al. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2016; 7: CD007862.
14. McCormack P, Burnham P, Southern KW. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2017; 10: CD009595
15. Giles DR, Wagener JS, Accurso FJ, Butler-Simon N. Short-term effects of postural drainage with clapping vs autogenic drainage on oxygen saturation and sputum recovery in patients with cystic fibrosis. Chest 1995; 108: 952-4.
16. App EM, Kieselmann R, Reinhardt D, et al. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy: flutter vs autogenic drainage. Chest 1998; 114: 171-7.
17. Miller S, Hall DO, Clayton CB, 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.
18. Van Ginderdeuren F, Vandenplas Y, Deneyer M, et al. Effectiveness of airway clearance techniques in children hospitalized with acute bronchiolitis. Pediatr Pulmonol 2017; 52: 225-31.
19. Morrison L, Milroy S. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020; 4: CD006842.
20. Pryor JA. Physiotherapy for airway clearance in adults. Eur Respir J 1999; 14: 1418-24.
21. Myers TR. Positive expiratory pressure and oscillatory positive expiratory pressure therapies. Respir Care 2007; 52: 1308-26.
22. Marks JH. Airway clearance devices in cystic fibrosis. Ped Respir Rev 2007; 8: 17-23.
23. McIlwaine M, Button B, Nevitt SJ. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2019; 2019: CD003147.
24. Elkins MR, Jones A, van der Schans C. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD003147.
25. Alves LA, Pitta F, Brunetto AF. Performance analysis of the Flutter VRP1 under different flows and angles. Respir Care 2008; 53: 316-23.
26. Patterson JE, Bradley JM, Hewitt O, et al. Airway clearance in bronchiectasis: a randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques versus Acapella. Respiration 2005; 72: 239-42.
27. Volsko TA, DiFiore J, Chatburn RL. Performance comparison of two oscillating positive expiratory pressure devices: Acapella versus Flutter. Respir Care 2003; 48: 124-30.
28. Darbee JC, Kanga JF, Ohtake PJ. Physiologic evidence for high-frequency chest wall oscillation and positive expiratory pressure breathing in hospitalized subjects with cystic fibrosis. Phys Ther 2005; 85: 1278-89.
29. Lee J, Lee YW, Warwick WJ. High frequency chest compression effects heart rate variability. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2007; 2007: 1066-9.
30. Agent P, Parrott H. Inhaled therapy in cystic fibrosis: agents, devices and regimens Breathe (Sheff) 2015; 11: 110-8.
31. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2016; 7: CD007923.
32. Arıkan H, Savci S, Inal Ince D, et al. Rates and reasons for non-compliance to home physiotherapy in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2005; 4: S101.
33. Cox NS, Holland AE. Current perspectives of physical activity in cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med 2019; 13: 13-22.
34. Cerny FJ. Relative effects of bronchial drainage and exercise for in-hospital care of patients with cystic fibrosis. Phys Ther1989; 69: 633-9.
35. Thomas J, Cook DJ, Brooks D. Chest physical therapy management of patients with cystic fibrosis: a meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 846-50.
36. Dwyer TJ, Alison JA, McKeough ZJ, et al. Effects of exercise on respiratory flow and sputum properties in patients with cystic fibrosis. Chest 2011; 139: 870-7.

37. Dwyer TJ, Zainuldin R, Daviskas E, et al. Effects of treadmill exercise versus Flutter® on respiratory flow and sputum properties in adults with cystic fibrosis: a randomised, controlled, cross-over trial. BMC Pulm Med 2017; 17: 14.
38. Dwyer TJ, Daviskas E, Zainuldin R, Verschuer J, et al. Effects of exercise and airway clearance (positive expiratory pressure) on mucus clearance in cystic fibrosis: a randomised crossover trial. Eur Respir J 2019; 53: 1801793.
39. Ward N, Stiller K, Holland AE, and the Australian Cystic Fibrosis Exercise Survey group. Exercise is commonly used as a substitute for traditional airway clearance techniques by adults with cystic fibrosis in Australia: a survey. J Physiother 2019;65:43-50.
40. Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Respiratory and peripheral muscle function in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 865-9.
41. Dodd ME, Prasad SA. Physiotherapy management of cystic fibrosis. Chron Respir Dis 2005; 2: 139-49.
42. Sawyer A, Cavalheri V, Jenkins S, et al. High-intensity interval training is effective at increasing exercise endurance capacity and is well tolerated by adults with cystic fibrosis. J Clin Med 2020; 9: 3098.
43. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care 2010; 33: 2697-708.
44. Morrison L, Parrot H. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. 4th ed. London, UK: CF Trust; 2020. https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020 12/Standards%20of%20Care%20and%20Good%20Clinical%20Practice%20for%20the%20Physiotherapy%20Management%20of%20Cystic%20Fibrosis%20Fourth%20edition%20December%202020.pdf. Erişim Tarihi: 31 Ağustos 2021.
45. Klijn PH, Oudshoorn A, van der Ent CK, et al. Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled study. Chest 2004; 125: 1299-305.
46. Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, et al. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002; 33: 194-200.
47. Orenstein DM, Hovell MF, Mulvihill M, et al. Strength vs aerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. Chest 2004; 126: 1204-14.
48. Van Doorn N. Exercise programs for children with cystic fibrosis: a systematic review of randomized controlled trials. Disability and Rehabilitation. 2010; 32: 41-9.
49. Moorcroft AJ, Dodd ME, Webb AK. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis. Thorax 1997; 52: 291-3.
50. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. Thorax 2005; 60: 50-4.
51. Moola FJ, Garcia E, Huynh E, et al. Physical activity counseling for children with cystic fibrosis. Respir Care. 2017; 62:1466-73.

4.16. Solunum Yetmezliği Tedavisi

Kistik fibrozis (KF) hastalığınının doğal seyrinde akciğer fonksiyonlarındaki progresif azalma sonucunda son evre kronik solunum yetmezliği gelişimi kaçınılmazdır (1). Ancak KF bakımındaki gelişmeler nedeniyle solunum yetmezlikleri giderek azalmaktadır. KF'li çocuklarda solunum yetmezlikleri noninvaziv ventilasyon (NIV) ile tedavi edilmelidir. Ancak çok az bazı özel durumlarda invaziv ventilasyon tedavisi uygulamak zorunda kalınabilir.

Noninvaziv ventilasyon

NIV, alveolar ventilasyonun endotrakeal tüp ya da trakeostomi gibi invaziv yöntemler kullanmaksızın, hava yollarına sıklıkla pozitif basınç veya hacim uygulanma esasına dayanır. NIV'un solunum problemi olan çocuk hastalardaki başlıca kullanım amaçları, solunum işini azaltmak, yeterli CO_2 atılımını sağlamak, oksijenizasyonu düzeltmek, üst hava yolları stabilizasyonu ve akciğer hacmini korumaktır. NIV, kronik solunum yetersizliği, uyku ve solunum bozuklukları ile sonuçlanan bir dizi kronik hastalık için tercih edilir. Hastanın beslenme, yutkunma, konuşma ve öksürük gibi fizyolojik fonksiyonlarını etkilemediği için konforlu bir tedavi yöntemidir. İnvaziv ventilasyonda görülebilen hastane enfeksiyonları başta olmak üzere tüm komplikasyonların riskini azaltır (2). Kronik solunum yetmezliğinde evde NIV kullanımının, küçük yaş grubunda da başarılı şekilde uygulandığı, hastaların hayat kalitelerinin ve büyüme hızlarının arttığı, ventilatöre bağlı herhangi bir komplikasyon görülmediği bildirilmiştir. Bu yöntemin sağladığı konfor ebeveynlerin psikolojik durumlarında iyileşme sağlamıştır. Altta yatan hastalığın düzelebileceği hasta grubunda invaziv ventilasyona gidişi engellemesi önemli bir avantajdır (3).

KF'te kronik solunum yetmezliği, ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve solunum iş yükünün arttığı alveolar hipoventilasyon ile karakterizedir. KF'li hastalarda santral solunum merkezi ve solunum kas gücü normal olmasına rağmen, obstruktif parankimal akciğer hastalığına bağlı oluşan pulmoner rezistans artışı ve kompliyansın azalmasına bağlı solunum iş yükü artmaktadır. Özellikle enfeksiyon, egzersiz gibi dakika ventilasyon artışı gerektiren özel durumlarda alveolar hipoventilasyon nedeniyle solunum

hızının artırılamamasına ve solunum yetmezliğinin belirgin hâle gelmesine neden olur (4). Ayrıca kronik alveolar hipoksi, hiperkapni ve kronik inflamasyonun neden olduğu endotel disfonksiyonu; pulmoner hipertansiyon gelişimiyle sonuçlanabilir (5,6). Pulmoner hipertansiyon şiddeti, akciğer fonksiyonları ve nokturnal oksijen satürasyonu ile ters orantılıdır. Hipoksemi, hiperkapni ve pulmoner hipertansiyon varlığı; akciğer transplantasyonu ihtiyacına işaret eden kötü prognoz göstergesidir (7).

KF'li hastalarda solunum desteği, solunum kaslarındaki yükü hafifletir, tidal volüm ve dakika ventilasyonunu artırır, hipokside ve kan gazı parametrelerinde düzelme sağlar ve akciğer fonksiyonlarının bozulmasına engel olur, bu yüzden kronik solunum yetmezliği gelişmiş hastalarda erken evrelerden itibaren NIV kullanımı önerilmektedir (8-10). Solunum desteği, hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir. Ağır akciğer hastalığında endotrakeal entübasyon ve trakeostominin morbidite ve mortaliteyi arttırması nedeniyle, NIV bu hastalarda önerilen solunum desteğidir. NIV kullanımı KF'li hastalarda göğüs duvarı ve akciğer kompliyansını artırır. Beyin omurilik sıvısı bikarbonat konsantrasyonunu azaltarak, santral solunum uyarısını artırıp alveolar ventilasyon ve gaz değişimini iyileştirir. Bu etkiler uyku ve egzersiz sırasında kısa süreli kullanım sonrasında bile görülmeye başlanır (4). Bu hastalarda NIV'un, akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı yavaşlatırken, egzersiz toleransı, yaşam kalitesi ve sağ kalımda artışa neden olduğu gösterilmiştir (11).

NIV, yapılan çalışmalarda KF'li hastalarda çeşitli endikasyonlarla kullanımı bildirilmiştir (12). KF'li çocuklarda akut alevlenmelerde kullanımı ile ilgili çalışmalar çok kısıtlıdır, ancak erişkinlerde yapılan çalışmalarda, alevlenmelerde NIV tedavisi verilen hastaların invaziv ventilasyona göre mortalitesi daha düşük bulunmuştur. Ayrıca alevlenme öncesi NIV desteği alan hastaların tedavi sonuçlarının da daha iyi olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışında servise alevlenme ile yatırılan hastalarda da erken NIV kullanımı klinik kötüleşmeyi önlemektedir (13,14). Akciğer transplantasyon adayı olan hastalarda nakil sürecine kadar NIV kullanımı, inaziv ventilasyonun neden olacağı enfeksiyon ve barotravma gibi komplikasyonları önler. Nakil sonrası dönemde hastanın mekanik ventilatörden ayrılmasını kolaylaştırır. Ayrıca sağlık bakım maliyetlerinin azaltılmasını sağlar (15,16). NIV'un sağ kalım üzerine etkisi tartışmalı olmakla birlikte, transplantasyon için uygun olmayan hastalarda palyatif bakım için bir tedavi seçeneğidir (17,18). KF'li hastalarda NIV bazı durumlarda fizyoterapi sırasında da kullanılmaktadır. Rutin olarak fizyoterapi seanslarında NIV kullanılması önerilmemekle birlikte fizyoterapi seansına ek olarak kullanımının hava yolu klirensini iyileştirdiğini, hastalar tarafından iyi tolere edildiğini ve hastalar tarafından tercih edildiğini gösteren çalışmalar vardır. Hastalar NIV'un kullanıldığı fizyoterapi seansları sonrası daha az yorgunluk hissettiklerini ifade etmişlerdir (19). Avusturalya ve Kanada KF Birliği, dispne ve halsizlik nedeniyle yeterli hava yolu klirensini sağlayamayan KF'li hastalarda, NIV'un bu amaçla kullanımını önermektedir (20). NIV'un kullanım alanlarından birisi de uykudaki solunum bozukluklarıdır. KF'te hastalığın erken dönemlerinden itibaren uykunun REM fazında daha belirgin olmak üzere hava yolu rezistansının artması fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu gibi değişiklikler oluşabilir. Uykudaki bu solunum bozuklukları; mental, nörokognitif, metabolik ve immünolojik parametreleri olumsuz etkiler. Polisomnografi, özellikle orta-ağır KF'li hastalarda, noktürnal hipokseminin ve hiperkapninin erken dönemde saptanması ve gerekli tedavilerin planlanması açısından önemlidir (21-23).

KF hastalarında NIV'un fizyolojik faydalarına rağmen, özellikle pediatrik popülasyonda başlama zamanı ve hasta seçimi için belirlenmiş kesin kriterler yoktur. Amerika KF Vakfı (CFF) önerilerine göre, hiperkarbi semptomları ile birlikte $PaCO_2$ düzeyi ≥55 mmHg veya "$PaCO_2$ 50-54 mmHg ve nokturnal desatürasyon birlikteliği" veya "$PaCO_2$ 50-54 mmHg ve bir önceki yıl hiperkarbik solunum yetmezliği nedeniyle en az iki kez hastanede yatış öyküsü varlığı" NIV'un ana endikasyonlarını oluşturur (24). Avrupa KF Derneği (ECFS), hastanın nefes darlığından rahatsız olma durumunu değerlendirerek NIV başlatma kararı vermektedir (9). Fransız Ulusal KF kayıt sistemine göre ise, ciddi solunum alevlenmeleri ve diurnal hiperkapni NIV başlanması için ana endikasyonlar olarak sayılmış, solunum fonksiyonlarında hızlı düşüş olanlar-

da akut alevlenmelerin önlenmesi ve son dönem hastalarda palyatif bakım amaçlı da kullanılması önerilmiştir (20,21). Ülkemiz Ulusal KF Kayıt Sistemi 2019 verilerine göre de hastaların %3.5 oranında NIV kullandığı görülmektedir (25).

NIV'un kullanımının acil ve uzun vadeli hedeflerini ana hatlarıyla belirleyerek hastaya ve ailesine açıklamak çok önemlidir. Çeşitli özellikte çok sayıda cihaz ve maske mevcuttur. Kullanılacak ekipmanın hasta için uygun ve konforlu olması uyum için önemli olacağından hasta ve ailesinin de görüşü alınmalıdır. Hedefimiz hastanın yaşam kalitesini artırmak olduğu için, NIV kullanımı hastada anksiyete neden oluyorsa tekrar gözden geçirilmelidir (26).

Ventilasyon modları

KF'li hastalarda birkaç farklı ventilasyon moduna sahip cihazlar kullanılabilmektedir. Volüm kontrollü, basınç kontrollü ve bu iki modun kombine şekilde kullanıldığı hibrid modlara sahip cihazlar vardır.

Volüm kontrollü cihazlarda, hastaya önceden belirlenmiş genellikle 10-15 ml/kg şeklinde bir tidal volüm verilir. Havayolu direncinde artış olan durumlarda sabit tidal volüm vermesi avantajıdır. Yüksek inspiratuar hava yolu basınçlarına yol açıp hasta konforunu bozarak uyumu zorlaştırması bu yöntemin en önemli dezavantajıdır.

Basınç kontrollü cihazla, sabit bir inspiratuar basınç verilir. Hasta tarafından genellikle daha iyi tolere edilmesi ve kaçak kompanzasyonu olması avantajlarındandır. Hava yolu direncinin arttığı durumlarda tidal volüm değişiklikleri olacağından dikkatli olunmalıdır. Bu mod genellikle spontan solunumu olan ancak özellikle gece ventilasyon ihtiyacı olan KF hastalarına önerilmektedir.

Hibrid modlara sahip cihazlarda ise, ayrıca volüm destekli basınç sınırlı mod gibi tidal volümün garanti edildiği modlar da vardır. Bu modda hedeflenen tidal volüme ulaşıldığında basınç desteği sınırlandırılmaktadır (26,27).

NIV uygulaması

NIV, CPAP (continuous positive airway pressure) ve BIPAP (bilevel positive airway pressure) yöntemleri şeklinde uygulanabilir. CPAP, uyku sırasında obstrüktif bozuklukların tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılır. KF gibi kronik solunum yetmezliği durumlarında CPAP yerine, BIPAP tercih edilmelidir. Sadece oksijen alınması durumunda oksijenin düzelmesine rağmen solunumun baskılanması ile gece transkütanöz CO_2 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Genellikle başlangıçta gece uykuda BIPAP-S kullanımı önerilmekle birlikte ilerleyen zamanlarda ihtiyaca göre gündüz de kullanım olabilmektedir. Geceleri kısa süreli olarak uygulanan NIV, yorgun solunum kaslarının gece boyunca dinlenmesini sağlayarak gündüz CO_2 düzeylerinde düşmeye yol açar.

Standart BIPAP cihazlarında inspiratuar pozitif hava yolu basıncı (IPAP) ile ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı (EPAP) ayarı ve mod seçimi yapılabilmektedir. Cihazdan cihaza değişmekle birlikte spontan (S) ve Spontan/timed (ST) ve timed (T) olmak üzere 3 farklı mod vardır. Son yıllarda T modu bazı cihazlardan çıkarılarak ST modu T modunu da kapsayacak şekilde tasarlanmıştır. Apne durumunda tercih edilmesi gereken ST modu, solunum hızı ve inspiryum süresi ayarı sayesinde, hedef solunum sayısının altına düşüldüğünde hastaya aktif solunum yaptırır. Hastanın maskeye alışabilmesi için basınçlar IPAP: 5-6 cmH_2O ve EPAP: 3-4 cmH_2O gibi oldukça düşük değerlerle başlanır. Hastanın yaşına uygun solunum sayısı belirlenir. Kademeli olarak artırılarak hedef basınca ulaşılır. Genellikle ulaşılan basınçlar IPAP: 10-20 cmH_2O, EPAP: 4-6 cmH_20 civarlarındadır. BIPAP ayarları, gaz değişimini sağlamak için gereken en düşük basınçları belirleyebilmek için hastanın polisomnografi sonucu, oksijen ve karbon dioksit seviyelerine göre belirlenmelidir (27). Kateter yardımıyla özofagus ve transdiyafragmatik basınç ölçümleri yapılarak, ventilatör ayarlarının standardize edildiği bazı çalışmalar olmakla birlikte, invaziv bir teknik olması nedeniyle nadiren kullanılır. Ayrıca hasta kan gazı değerlerine göre yapılan ayarlama ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (28).

Maske tercihi

Çocuklarda en sık nazal, oronazal ve tüm yüz maskeleri kullanılmaktadır. Daha nadir olarak nazal yastıkçık, helmet, ağızlıklar ile BIPAP uygulanabilmektedir. Doğru maske seçimi hastanın NIV'a uyumunu sağlamada önemlidir. Burun maskeleri, daha az kaçak olması, aspirasyon

riskinin düşük, etrafla iletişim kurmaya, beslenme ve balgam çıkarmaya izin vermesi, daha konforlu olması nedeniyle öncelikle tercih edilir. Nazal erozyona neden olabilir. Oronazal maske, nazal maskeye göre daha az hava kaçağı ve yüksek ventilasyon basıncı sağlar. Nazal maskeye göre daha rahatsız edicidir. Konuşmayı ve oral alımı engellemesi ve aspirasyon riskinin yüksek olması dezavantajlarıdır. Sıklıkla akut solunum yetmezliğinde tercih edilir. Tüm yüz maskesi, kaçak oranı oldukça az olmasına rağmen aspirasyon riski yüksektir ve klostrofobiye neden olabilir. Kronik solunum yetmezliği olan hastalarda geceleri kullanımı tercih edilir. Orta yüz hipoplazisini azaltmak için nazal maske ile dönüşümlü kullanılabilir. Maske kullanımı sırasında basınç noktalarında gelişebilecek deri lezyonları, göz irritasyonu, sinüs konjesyonu, ağız ve burun mukozasında kuruluk, abdominal distansiyon, gastrik perforasyon, pnömotoraks, pnömomediastinum ve orta yüz hipoplazisi gibi komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır (27). KF hastalarında koyu olan sekresyonların daha da yapışkan hâle gelmemesi için nemlendiricili BIPAP cihazı kullanılması önemlidir.

Kontrendikasyonlar ve dikkat edilmesi gereken durumlar

Hastada pnömotoraks saptandığında NIV hemen sonlandırılmalı ve yeniden başlatmadan önce dikkatli olunmalıdır. Kişi şiddetli kronik akciğer hastalığı nedeniyle buna bağımlıysa ve acilen yeniden başlatılması gerekiyorsa, mümkün olduğunca basınç değerleri azaltılarak kullanılmalıdır. Fizyoterapi amaçlı kullanımı gerekli ise 2-3 ay boyunca basınç değerleri azaltılmalıdır (29). KF'li çocuklarda nazal polipler yaygın görüldüğünden, NIV'a başlamadan önce tedavi edilmelidir. Abdominal distansiyon, ventilatör parametrelerinde ayar değişikliği ile genellikle düzeltilebilen bir durumdur. NIV sırasında nemlendirme burun mukoza kuruluğu olan hastalarda da faydalı olacaktır (26).

İzlem

NIV'un klinik ve fizyolojik etkinliği, bazı parametreler ile düzenli olarak değerlendirilmelidir. Hasta konforu, solunum hızı, dispne, oksijen satürasyonu, ventilatör hasta uyumu, hava kaçağı olup olmaması, gastrik distansiyon vb. açısından izlem önemlidir. KF'li hastalarda gece oksijen satürasyonu ve gündüz kan gazı parametreleri normal olmasına rağmen, persistan hiperkapni sık görüldüğü için, gece boyu oksijen satürasyon ve karbondioksit değerlerinin takip edilmesi gerektiğini gösteren çalışmalar vardır (30). Cihaz parametrelerinin ayarlarının yapılabilmesi açısından polisomnografi ile titrasyon oldukça faydalıdır. Polisomnografi yapılmamış ya da acil olarak NIV başlanmışsa, NIV ilk başlandığında; kan gazı analizi klinik duruma göre 1-4 saat aralıklarla yapılır. Solunum sayısında, retraksiyonda, oksijen ihtiyacında azalma, kan gazı parametrelerinde düzelme NIV'un etkin olduğunu gösterir (Tablo 1). Genel durumda kötüleşme, huzursuzluk, solunum sıkıntısının artışı, hemodinamik stabilitenin bozulması ve oksijenizasyonun kötüleşmesi NIV'un başarısızlığını gösterebilir. Günde 16 saatten fazla NIV ihtiyacı olan hastaların da invaziv ventilasyon gerekliliği açısından değerlendirilmesi gerekir (26).

Tablo 1: Non-invaziv mekanik ventilasyonun klinik etkinliğini gösteren parametreler (26).

Solunum sayısında azalma
Retraksiyonlarda azalma
Yardımcı solunum kaslarının kullanımında azalma
SaO_2'da düzelme
FiO_2 ihtiyacında azalma
Atelektazide azalma
Kan gazı parametrelerinde düzelme: PH'da artma, $PaCO_2$'de azalma, PaO_2'de artma

İnvaziv ventilasyon

Son zamanlardaki gelişmelere rağmen, KF solunum ve gastrointestinal sistem komplikasyonları nedeniyle yoğun bakım yatışı gerektirebilen riskli bir kronik hastalık olmaya devam etmektedir. Solunum alevlenmelerinin yönetiminde, NIV stratejilerinin daha yaygın kullanımı ve akciğer transplantasyonu açısından hastaların daha erken dönemde değerlendirilmeleri yoğun bakıma yatış oranlarını azaltmıştır. Ancak hastalar solunum sistemi dışı komplikasyonlar veya pnömotoraks, masif hemoptizi, akut solunum yetmezliği, ağır solunum sistemi enfeksiyonları gibi nedenlerle entübe olabilmektedirler. Özellik-

le ağır pnömoni nedeniyle invaziv ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite oranlarında artış saptanmıştır. Yoğun bakımda yatan pediatrik KF hastalarında yapılan çok merkezli bir çalışmada, genel mortalite oranı %6.6 saptanırken, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan grupta bu oranın %19.1'e çıktığı gösterilmiştir (31). Başka bir çalışmada ise entübe KF'li çocuklar arasında %69 ölüm oranı bildirilmiş (32). Transplantasyon öncesinde mekanik ventilatöre bağlanmış hastaların, transplantasyon sonrası erken dönemlerinde morbidite ve mortalite oranlarının arttığı tespit edilmiştir (33).

KF'li hastalarda amaç, solunum yetmezliği açısından yakın izlem, dikkatli değerlendirmeler ile kronik akciğer hastalığı erken evrede tespit ederek komplikasyon gelişimini engellemek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak olmalıdır. Bu amaçla, gelişebilecek solunum yetmezliklerinde NIV başlanmalıdır.

Pratik noktalar

- KF'li çocuklarda solunum yetmezlikleri noninvaziv ventilasyon (NIV) ile tedavi edilmelidir.
- NIV endikasyonları, çeşitli merkezlere göre farklı endikasyonlarda başlanmaktadır.
- Bunların arasında, Amerika KF Vakfı (CFF) önerilerine göre, hiperkarbi semptomları ile birlikte PaCO2 düzeyi ≥55 mmHg veya "PaCO2 50-54 mmHg ve nokturnal desatürasyon birlikteliği" veya "PaCO2 50-54 mmHg ve bir önceki yıl hiperkarbik solunum yetmezliği nedeniyle en az iki kez hastanede yatış öyküsü varlığı" NIV'un ana endikasyonlarını oluşturur.
- NIV'un klinik ve fizyolojik etkinliği, belirli parametreler ile düzenli olarak değerlendirilmelidir.
- KF'te invaziv ventilasyon, ancak NIV'un yeterli olamadığı özel durumlarda tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Armstrong D. The use of continuous positive airway pressure or non-invasive 2 ventilation as forms of respiratory support in children with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2013; 14 (Suppl 1): 19-21.
2. Karakoç F. Öktem S. Çakır E. NIV ekipmanları problemleri ve çözümleri. In: Kızılırmak T, Öktem S (eds). Çocuklarda Solunum Desteği Uygulamaları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2018: 37-46.
3. Öktem S. Ersu R. Uyan S, et al. Home ventilation for children with chronic respiratory failure in Istanbul. Respiration 2008; 76: 76-81.
4. Fauroux B, Hart N, Lofaso F. Non invasive mechanical ventilation in cystic fibrosis: physiological effects and monitoring. Monaldi Arch Chest Dis 2002; 57: 268-72.
5. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. Chest 1999; 115: 1321–8.
6. Rovedder PM, Ziegler B, Pasin LR, et al. Doppler echocardiogram, oxygen saturation and submaximum capacity of exercise in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007; 6: 277- 83.
7. Belkin RA, Henig NR, Singer LG, et al. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. Am J Resp Crit Care 2006; 173: 659- 66.
8. Fauroux B, Pigeot J. In vivo physiological comprasion of two ventilators used for domiciliary ventilation in children with cystic fibrosis. Crit Care Med 2001; 29: 2097-105.
9. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17: 153- 78.
10. Dogru D, Çakır E, Şişmanlar T, et al. Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 541- 8.
11. Price A, Radhakrishnan D, on behalf of the CTS Pediatric Home Ventilation Guidelines Panel. Home ventilation in children with chronic lung diseases. Can J Respir Crit Care Sleep Med 2018; 2 (Sup1): 41-52.
12. Atag E, Krivec U, Ersu R. Non-invasive ventilation for children with chronic lung disease. Front Pediatr 2020; 8: 561639.
13. Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR. Outcomes of intensive care unit care in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 335-8.
14. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 158-64.
15. Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ, et al. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. Eur Respir J 2002; 19: 310-3.
16. Hodson ME, Madden BP, Steven MH, et al. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients- a potential bridge to transplantation. Eur Resp J 1991; 4: 524-7.
17. Fauroux B. Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis? Minerva Anestesiol 2011; 77: 1108-14.
18. Fauroux B, Burgel PR, Boelle PY, et al. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: a nationwide survey in France. Respir Care 2008; 53: 1482 - 9.

19. Moran F, Bradley JM. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2: CD002769.
20. Button BM, Wilson C. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. Respirology 2016; 21: 656-67.
21. Shakkottai A, O'Brien LM, Nasr SZ, Chervin RD. Sleep disturbances and their impact in pediatric cystic fibrosis. Sleep Med Rev 2018; 42: 100-10.
22. Reiter J, Gileles-Hillel A, Cohen-Cymberknoh M, et al. Sleep disorders in cystic fibrosis: a systematic review and metaanalysis. Sleep Med Rev 2020; 51: 101279.
23. Fauroux B, Boule M, Lofaso F, et al. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. Pediatrics 1999; 103: E32.
24. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. J Cyst Fibros 2020;19: 344-54.
25. https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2021/05/KF-Rapor-05.03.2021-1.pdf
26. Fauroux B. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. Expert Rev Resp Med 2010; 4: 39-46.
27. Karakoç F, Öktem S, Çakır E. Çocuklarda evde NIV uygulama yöntemleri. In: Çakır E, Shadfan L (eds). Çocuklarda Solunum Desteği Uygulamaları, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2018: 47-53.
28. Fauroux B, Nicot F, Essouri S, et al. Setting of pressure support in young patients with cystic fibrosis. Eur Resp J 2004; 24: 624-30.
29. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital 2020
30. Paiva R, Krivec U, Aubertin G, et al. Carbon dioxide monitoring during long-term noninvasive respiratory support in children. Intensive Care Med 2009; 35: 1068- 74.
31. Smith MA, McGarry ME, Ly NP, Zinter MS. Outcomes of children with cystic fibrosis admitted to PICUs. Pediatr Crit Care Med 2020; 21: e879-87.
32. Davis PB, di Sant'Agnese PA: Assisted ventilation for patients with cystic fibrosis. JAMA 1978; 239: 1851- 4.
33. Elizur A, Sweet SC, Huddleston CB, et al. Pre-transplant mechanical ventilation increases short-term morbidity and mortality in pediatric patients with cystic fibrosis. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 127-31.

4.17. Hemoptizi

Hemoptizi kistik fibrozis (KF) için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KF'li bireylerin ömrü uzadıkça yaşa bağlı olarak hemoptizi komplikasyonu ile karşılaşma olasılığı artmaktadır. Pulmoner alevlenmeler sırasında sıklık %8'dir ve hemoptizi sık rastlanan bir durum olsa da masif hemoptizi sıklığı düşüktür. Hâlen mevcut ve tam kür sağlayan tedavi yöntemleri olmaması nedeniyle yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyon olarak günümüzde hâlen önemi korunmaktadır. Risk taşıyan hastaların bilgilendirmesi ve hızla hastaneye ulaşmaları için gereken eğitim yapılması, yazılı plan verilmesi önerilmektedir (1-5).

Genellikle ağır akciğer hastalığı olan olgularda beklenmekle beraber hafif ve orta vakalarda da karşılaşılabilir. Altta yatan akciğer patolojisi, kronik nötrofilik inflamasyon, bronşiyal ve nonbronşiyal arter hipertrofisine neden olur. Böylece inflamasyon ve mekanik stresle zayıflayan arter duvarları ve frajil hâle gelen ve erode olan havayolu mukozası damar rüptürüne sebep olarak hemoptizi ile sonuçlanır (5-11).

Değişik sınıflamalar olmakla birlikte, hemoptizi günde 5 mL'den az ise hafif, 5-240 mL arasında ise orta ve 240 mL'den fazla ise masif olarak sınıflandırılır (1-11).

Tedavi

- Hafif hemoptizisi olan hastada aerosol tedavilerin kesilmesine gerek yoktur.
- Hemoptizi 5 mL üzerinde ise veya ilk kez olup günde 5mL altında ise takip eden doktora ulaşılmalı veya acil birimine başvurulmalıdır.
- Günde 5 mL ve üzerinde hemoptizisi olan her hasta antibiyotik ile tedavi edilmelidir.
- Hastalar fokurdama hissi ile kanamanın olduğu akciğer bölümünü lokalize edebilirler, hasta kanamanın olduğu taraf aşağı gelecek şekilde yan yatırılmalı ve oksijen verilmelidir.
- 5 mL'den fazla kanaması olan hastalarda nonsteroid anti-inflamatuar tedavi kesilmelidir.

- Orta hemoptizide aerosol tedavilerin kesilip kesilmemesi ile ilgili fikir birliği yoktur. Dornaz alfa kesilmesine hasta bazında karar verilmelidir. Hasta inhale hipertonik salin veya mannitol kullanıyor ve bu ilaçlar hastada öksürüğe neden oluyorsa hemoptiziyi artırabileceği için bu ilaçlar kesilmelidir.
- Göğüs fizyoterapisi elle yapılıyorsa perküsyon 24 saat süresince yapılmamalıdır. Diğer fizyoterapi yöntemlerine daha nazikçe devam edilebilir. Ancak göğüs fizyoterapisi kesilmesi ve tekrar başlanma zamanına kanamanın miktarına ve hastanın klinik durumuna göre hasta bazında karar verilmelidir.
- Medikal tedavide standardizasyon olmamakla beraber antibiyotikler, vitamin K, Traneksamik asit (TXA), atenolol kullanılabilir. TXA oral olarak 15-25 mg/kg/doz (maksimum 1,5 g/doz) olacak şekilde, günde 3 doz olarak kullanılır. İv doz 10 mg/kg/doz (maksimum 1g/doz) olacak şekilde, günde 3 dozdur. İnhale TXA, 100mg/ml iv solüsyon içeren TXA, nebulizatörle, 25 kg'ın altındaki çocuklar için 250 mg/doz, 25 kg'ın üzerindeki çocuklar için 500 mg/doz, 6 saatte bir, günde 2-4 kez verilebilir. Atenolol selektif β-blokerdir, kullanılacak ise bronkokonstriksiyon riski nedeniyle dikkatlice kullanılmalıdır. Dozu günde bir kez 0.5 mg/kg (maksimum 12,5 mg/gün) dır. Gerekirse doz titre edilebilir.

Masif hemoptizisi olan hastalar hastaneye yatırılmalı, göğüs fizyoterapisi ve tüm inhaler ilaçlar kesilmelidir ve bronşiyal arter embolizasyonu planlanmalıdır. Bronşiyal arter embolizasyonu öncesinde bronkoskopi yapılmasının gerekli olduğuna dair ek kanıt yoktur. Ancak masif hemoptizi durumunda bronkoskopi yapılacaksa rijit bronkoskopi tercih edilmelidir (12-16).

Maksimum tedaviye (medikal ve bronşiyal arter embolizasyonu) rağmen tekrar eden hemoptizisi olan hastalar akciğer nakli açısından değerlendirilmelidir (2,11-14).

Hasta BIPAP tedavisi kullanıyor ise hafif ve orta hemoptizide hastanın kliniğine göre karar verilmelidir. Masif hemoptizide ise BIPAP tedavisi kesilmelidir, embolizasyona rağmen masif hemoptizi devam ediyor ise kanama kaynağı olan akciğer lobu rezeke edilebilir (12).

Pratik Noktalar

- Hemoptizi KF için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.
- Genellikle ağır akciğer hastalığı olan olgularda beklenmekle beraber hafif ve orta vakalarda da karşılaşılabilir
- Hemoptizi ilk kez geliştiğinde (hafif de olsa), orta ve ağır hemoptizide hasta yatırılarak tedavi edilmelidir. En sık olarak alevlenmeye sekonder olduğu için iv antibiyotik başlanmalıdır.
- Hafif hemoptizide hasta bazında karar verilerek inhaler tedavilere ve göğüs fizyoterapisine devam edilebilir.
- Orta hemoptizide hasta kullanıyor ise inhaler hipertonik salin ve mannitol kesilmelidir. Göğüs fizyoterapi yöntemi olarak perküsyon kesilmeli, diğer fizyoterapi yöntemleri daha hafif olarak dikkatlice devam edilebilir.
- Ağır hemoptizide ise tüm inhaler tedaviler ve göğüs fizyoterapisi kesilmelidir.
- Stabil olmayan ağır hemoptizide hasta vakit kaybetmeden bronşiyal arter embolizasyonu için hazırlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmo nary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 298-306.
2. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. Chest 2005; 128: 729-38.
3. Barben JU, Ditchfield M, Carlin JB, et al. Major haemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. J Cyst Fibros 2003; 2: 105-11.
4. Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. Cystic Fibrosis Foundation Consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1993; 15: 187-98.
5. Efrati O, Harash O, Rivlin J, et al. Hemoptysis in Israeli CF patients - Prevalence, treatment, and clinical characteristics. J Cyst Fibros 2008; 7: 301-6.
6. Flume PA, Mogayzel Jr PJ, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guide- lines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 298-306.

7. Hurt K,Simmonds N. cystic fibrosis: management of haemoptysis. Paediatr Respir Rev 2012; 13: 200-5.
8. Dohna M, Miriam DR, Stehling F, et al. Coil embolisation for massive haemoptysis in cystic fibrosis. BMJ Open Resp Res 2021; 8: 1-7
9. Roman C, Loughlin H, Aliaj E, et al. Hemoptysis from the perspective of people with cystic fibrosis Clin Respir J 2020; 14: 299-303.
10. Moua J, Nussbaum E, Liao E, et al. Beta-blocker management of refractory hemoptysis in cystic fibrosis: a novel treatment approach. Ther Adv Respir Dis 2013; 7: 217-23.
11. Gavioli E, Aong CC. Haemoptysis management in cystic fibrosis: A case report and treatment pathway. J Clin Pharm Ther 2020; 5): 85).-7.
12. Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 9th edition, 2023, London.
13. Sheppard M, Selvadurai H, Robinson PD, Pandit C, Chennapragada SM, Fitzgerald DA. Approaches to the management of haemoptysis in young people with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2023 Jun;46:17-22.
14. Wand O, Guber E, Guber A, et al. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. Chest 2018; 154: 1379-84.
15. Flight WG, Bright-Thomas RJ, Butterfield S, et al. A therapeutic conundrum: recurrent cystic fibrosis related haemoptysis complicated by acute pulmonary embolism. Thorax 2012; 67: 931-2.
16. Romàn C.M, Loughlin H.C, Aliaj E, et al. Hemoptysis from the perspective of people with cystic fibrosis. Clin Respir J 2020; 14: 299-303.

4.18. Pnömotoraks

Spontan pnömotoraks kistik fibrozisin (KF'in) yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur (1). KF hastasının tüm yaşam süresi boyunca %3.4'ünde pnömotoraks riski vardır. Daha önceki yayınlarda her 167 KF hastasının birinde pnömotoraks geliştiği gösterilirken, yıllar içinde insidansı azalmıştır (2). Amerika KF Derneği'nin son yayınlanan yıllık rehberinde tüp takılmasına ihtiyaç duyulan pnömotoraks oranı 18 yaş altı hastalarda %<0.1, 18 yaş üstü hastalarda %0.4'ü, toplamda %0.2 olarak bildirilmiştir (3). Tekrarlayan pnömotoraks KF hastalarında akciğer transplantasyonu değerlendirme için bir endikasyondur (4).

Pnömotoraks ağır akciğer hastalığı olan ileri yaştaki hastalarda daha sık görülmektedir. Pnömotoraks görülme ortanca yaşı 21 olup, hastaların %72.4'ü erişkin yaş grubundandır (5). Pnömotoraks için diğer risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (2,5).

Tablo 1: KF'te pnömotoraks riskini artıran klinik durumlar

-Ağır obstrüktif akciğer hastalığı (FEV1 <%30).
-Yaş
-Non-invaziv mekanik ventilasyon
-Balgam kültürlerinde *P. aeruginosa,. B. cepacia* ya da *A. fugimatus* üremesi
-Gastrik tüp ile beslenme
-Pankreatik yetersizlik
-Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA)
-Masif hemoptizi

Tanı

- Klinikte ani, beklenmeyen bir bozulma, başka bir şey ile açıklanamayan göğüs ağrısı ya da nefes darlığında kötüleşmede pnömotorakstan şüphenilmelidir.
- Tanıda akciğer grafisi yeterlidir.
- Bilgisayarlı tomografi (BT), seçili vakalarda tüp takılmadan önce uygun yeri bulmak için gerekebilir (6).

Tedavi (2,7)

- Tansiyon pnömotoraks acil bir durum olup, iğne veya drenle plevral boşluğa girilerek plevral basınç negatif hâle getirilmelidir. Tedavide çoğunlukla tüp torakostomi yeterlidir.
- Pnömotoraks küçük (<3 cm) ve hasta stabil ise yakın gözlem ve nazal oksijen ile takip edilebilir; ancak küçük pnömotoraksin ilerleyebilme riski göz önünde bulundurulmalıdır.
- Büyük (>3 cm) pnömotoraksı olan ve/veya klinik olarak stabil olmayan her hastada oksijen monitörizasyonu ve oksijen tedavisi dışında, göğüs tüpü de takılmalıdır. Plevral boşluğun boşaltılmasını sağlayacak bir göğüs tüpü yerleştirilmesi önerilen ilk tedavi şeklidir.

- Nemlendirilmiş oksijen tedavisi verilmelidir, ancak karbondioksit retansiyonu açısından dikkatli olunmalıdır.
- Özellikle hava yolu temizliği sırasında artabilecek göğüs tüpüne bağlı ağrıyı azaltmak için etkin analjezik tedavi uygulanmalıdır.
- İlk kez pnömotoraks (küçük/büyük) oluşan vakalarda tekrarı önlemek için plörodezis yapılmamalıdır.
- Tekrarlayan ipsilateral pnömotoraks ya da persistan hava kaçağı tedavisinde medikal (kimyasal) ve cerrahi olmak üzere iki tip plörodezis yöntemi kullanılır. Medikal plörodezisde göğüs tüpü ya da perkütan kateter ile intraplevral olarak sklerozan bir ajan (talk, kinakrin, gümüş nitrat, tetrasiklinler) verilir. Cerrahi plörodezisin daha etkili olduğu bilinmekle birlikte, KF hastalarında komplikasyon riski daha yüksek olabilir. Her iki yöntemin etkinliğini ve yan etkilerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, plörodezis için önerilen metot torakoskopi eşliğinde yapılan cerrahi plörodezistir (8). Endobronşiyal valf tedavisi ile başarılı sonuçlar alınan olgular mevcuttur (9). Özellikle akciğer transplantasyonuna hazırlanan ve plörodezisin komplikasyon riskini artıracağı düşünülen hastalarda bir alternatif olarak düşünülebilir.
- Diğer taraftaki akciğerde de pnömotoraks sık görülmekle beraber, diğer hemitoraksa profilaktik plörodezis uygulaması rutin önerilmemektedir.
- Akciğer transplantasyonu gerekebilecek hastalarda plörodezis uygulanması transplantasyon için kesin bir engel teşkil etmemektedir (10). Talk uygulanması akciğer transplantasyonu aday hastalar için önerilmemektedir (11).
- Antibiyotik tedavisi tartışmalıdır, başlanılması ya da başlanılmaması ile ilgili bilimsel kanıtlar yetersizdir. Ancak çoğu vakalarda pulmoner alevlenme pnömotoraksı tetiklediğinden antibiyotik tedavisi başlanılabilir.
- BIPAP kullanan hastalarda, büyüklüğünden bağımsız olarak pnömotoraks varlığında BIPAP tedavisine ara verilmelidir. Klinik olarak ağır hastalar BIPAP kullanmadıkları bu dönemde yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. BIPAP tedavisi başlanılırken daha düşük basınçlarla başlanılması ve kademeli olarak artırılması uygundur.

Pnömotoraksı olan hastada havayollarındaki sekresyonların temizlenmesi dikkatle yapılmalıdır. Küçük pnömotoraksı olan hastalarda, pozitif basınç uygulanan tedavi yaklaşımlarının ve intrapulmoner perküsif ventilasyon tedavisinin dışındaki havayolu temizleme terapilerine devam edilmesi, büyük pnömotoraksı olan hastalarda aktif nefes teknikleri, derin nefes alıp tutma veya otojenik drenaj gibi sekresyon temizleme yöntemleri dışında kullanılan tedavi yöntemlerine ara verilmesi önerilmektedir.

- Aerosol tedavilerin kesilmesi önerilmemektedir. Hipertonik salin öksürüğü tetikleyebileceği için dikkatli kullanılmalıdır.
- Göğüs tüpü takılan hastalar ağrı nedeniyle derin inspiryum yapmaktan çekinebilirler, bu da mukus drenajına engel olabilir. Bu sebeple analjezikler uygulanabilir.
- Hidrasyonun sağlanması ve özellikle yatağa bağımlı hastalarda konstipasyonun önlenmesi önemlidir.

Hastaların kaçınmaları gereken aktiviteler (7)

- Hastaların tüplü dalış yapmaları yasaktır.
- Pnömotoraks tamamen düzeldikten sonra 6 hafta boyunca:
  - uçağa binmeleri
  - >2.5 kg ağırlık taşımaları
  - ağır egzersiz yapmaları
  - solunum fonksiyon testi yapmaları önerilmemektedir.

Pratik Noktalar

- Pnömotoraks KF'li hastalarda görülebilen ciddi bir komplikasyondur.
- Hafif ve küçük pnömotoraksı olan hastalar yakın takip ile gözlenebilirler; ancak büyük ya da stabil olmayan hastalarda göğüs tüpü takılmalıdır.

- Tekrarlayan ya da persistan hava kaçağı devam eden ya da nüks olan hastalarda önerilen tedavi torakoskopi eşliğinde yapılan cerrahi plörodezistir.
- Pnömotoraksı olan hastalarda aerosol tedavileri kesilmemeli, BIPAP tedavisi ve göğüs fizyoterapi tekniklerinden pozitif basınç uygulaması ve intrapulmoner perküsif ventilasyon tedavisine ara vermelidirler.

Kaynaklar

1. Mingora CM, Flume PA. Pulmonary complications in cystic fibrosis: past, present, and future: adult cystic fibrosis series. Chest 2021; 160: 1232-40.
2. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications - hemoptysis and pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 298-306.
3. Cystic Fibrosis Foundation 2019 Patient Registry Annual Data Report (www.cff.org).
4. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. J Cyst Fibros 2019; 18: 321-33.
5. Flume PA, Strange C, Ye X, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest 2005; 128: 720-8.
6. Phillips GD, Trotman-Dickenson B, Hodson ME, et al. Role of CT in the management of pneumothorax in patients with complex cystic lung disease. Chest 1997; 112: 275-8.
7. Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis. Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust 2020 (www.rbht.nhs.uk/childrencf).
8. Amin R, Noone PG, Ratjen F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 12: CD007481.
9. Bongers KS, De Cardenas J. Endobronchial valve treatment of persistent alveolopleural fistulae in a patient with cystic fibrosis and empyema. J Cyst Fibros 2020; 19: e36-e38.
10. Weill D. Lung transplantation: indications and contraindications. J Thorac Dis 2018; 10: 5).74-87.
11. King CS, Brown AW, Aryal S, et al. Critical care of the adult patient with cystic fibrosis. Chest 2019; 155: 202-14.

4.19. İlaç Alerjileri ve Desensitizasyon

Kistik fibrozis (KF) tedavisinde uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanılan antibiyotik kürleri beklenen yaşam süresini belirgin olarak uzatmıştır. Ancak bebeklikten itibaren sık, uzun süreli ve yüksek dozlarda antibiyotik kullanımı, polifarmasi, kronik bakteriyal kolonizasyona bağlı inflamatuar yanıt kistik fibroz hastalarında ilaç reaksiyonlarının görülme riskini artırmaktadır (1,2).

KF'li çocuk ve erişkinlerde ilaç alerjisi en sık antibiyotiklerle, özellikle beta-laktam antibiyotikler ile bildirilmektedir. Beta-laktamlar güçlü immünojenik yapıları nedeniyle genel popülasyonda da en sık ilaç reaksiyonuna neden olan antibiyotik grubudur. Eski çalışmalarda KF'li hastaların yaklaşık %30'dan fazlasında beta-laktamlara bağlı ilaç alerjisi geliştiği, ilaç alerjisinin normal popülasyondan 3-4 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (3-6). Ancak son yıllarda şüpheli ilaç alerjisi öyküsü olan KF'li hastaların alerjik açıdan tanı testleri ile değerlendirildiği çalışmalarda gerçek ilaç alerjisi sıklığının genel toplumdan fazla olmadığı, yaklaşık %1-3 civarında olduğu saptanmıştır (7-10). İlaç reaksiyonu öyküsü olan hastalarda gerçek ilaç alerjilerini ayırt etmek KF hastalarında birinci basamak antibiyotiklerin ve elzem ilaçların kullanılması açısından son derece önemlidir.

İlaç reaksiyonlarının sınıflandırılması

İlaç aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları alerjik veya alerjik olmayan mekanizmalar ile ortaya çıkar. İmmünolojik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlar ilaç alerjileri olarak sınıflanır, ilaç ile daha önce karşılaşarak duyarlanmış veya ilk karşılaşma süresi boyunca duyarlanan kişide ortaya çıkar. İlaç alerjileri klasik olarak Gell ve Coombs sınıflamasına göre, IgE'ye bağlı (tip I) , IgE'ye bağlı olmayan (tip II, III, IV) ilaç alerjileri olarak sınıflanır (3,4).

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkış zamanına göre erken ve geç tip reaksiyonlar olarak tanımlanır. Erken tip reaksiyonlar çoğunlukla ilaç alındıktan sonraki ilk 1 saat içinde ortaya çıkar, sadece deri tutulumu varsa klinik olarak ürtiker ve/veya anjiyoödem, sistemik tutulum varsa anafilaksi görülür. Bazen ürtiker gibi erken tip reak-

siyonların ortaya çıkması 6 saate kadar gecikebilir. Bu tip reaksiyonlar IgE'ye bağlı ilaç alerjisi olabileceği gibi ilaçla ilk karşılaşmada nonspesifik mekanizmalarla mast hücrelerinden doğrudan histamin salınımına bağlı gelişen reaksiyonlar da olabilir; her iki durumda altta yatan mekanizmalar farklı olsa da klinik tablo aynıdır. Geç reaksiyonlar genellikle ilaç alındıktan 12-24 saat sonra ortaya çıkar, en sık makülopapüler ekzantem görülür, ancak bunun dışında da hayati tehdit eden ciddi kütanöz ilaç erüpsiyonları veya iç organ tutulumları da gelişebilir (11-14) (Tablo 1).

KF'te antibiyotik alerjisi

KF'li hastalarda kullanılan her tür antibiyotiğe karşı alerjik reaksiyon gelişebilir. En fazla beta-laktamlarla, en az aminoglikozidler ile reaksiyon bildirilmiştir. Beta laktamlar arasında ise en sık piperasilin ve seftazidim ile ilaç reaksiyonları raporlanmıştır (3,5,6). Ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi gibi (tip I) erken reaksiyonlar, anemi, trombositopeni gibi sitotoksik reaksiyonlar, serum hastalığına benzer reaksiyonlar, uzamış ateş, makülopapüler ekzantem, multifokal fiks ilaç reaksiyonları, DRESS sendromu gibi geç tip reaksiyonlar bildirilmiştir (1,2,15,16).

KF hastalarında sık kullanılan siprofloksasin, trimetoprim-sulfometaksazol, moksifloksasin ve rifampisin, kolistin, tobramisin, vankomisin ve makrolidler ile de ilaç reaksiyonları bildirilmiştir (3,5,6,9,17-19).

Yeni nesil ilaçlar ile alerjik reaksiyonlar

CFTR fonksiyonunu düzeltmeye yönelik yeni nesil ilaçlar KF tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır. Son 5 yılda CFTR potansiyelini artırıcı ajan olan ivakaftor (IVA) ve CFTR fonksiyonunu düzeltici ajanlar olan lumakaftor (LUM), tezakaftor (TEZ), elaksakaftor'un (ELX'un) tek tek veya birlikte kullanıma girmesiyle birlikte bu grup ajanlar ile %5-10 oranında orta ve ciddi şiddette morbiliform (makülpapüler) döküntüler, vaka sunuları şeklinde serum hastalığına benzer reaksiyonlar bildirilmiştir (20-23).

KF'te ilaç alerjisine yaklaşım

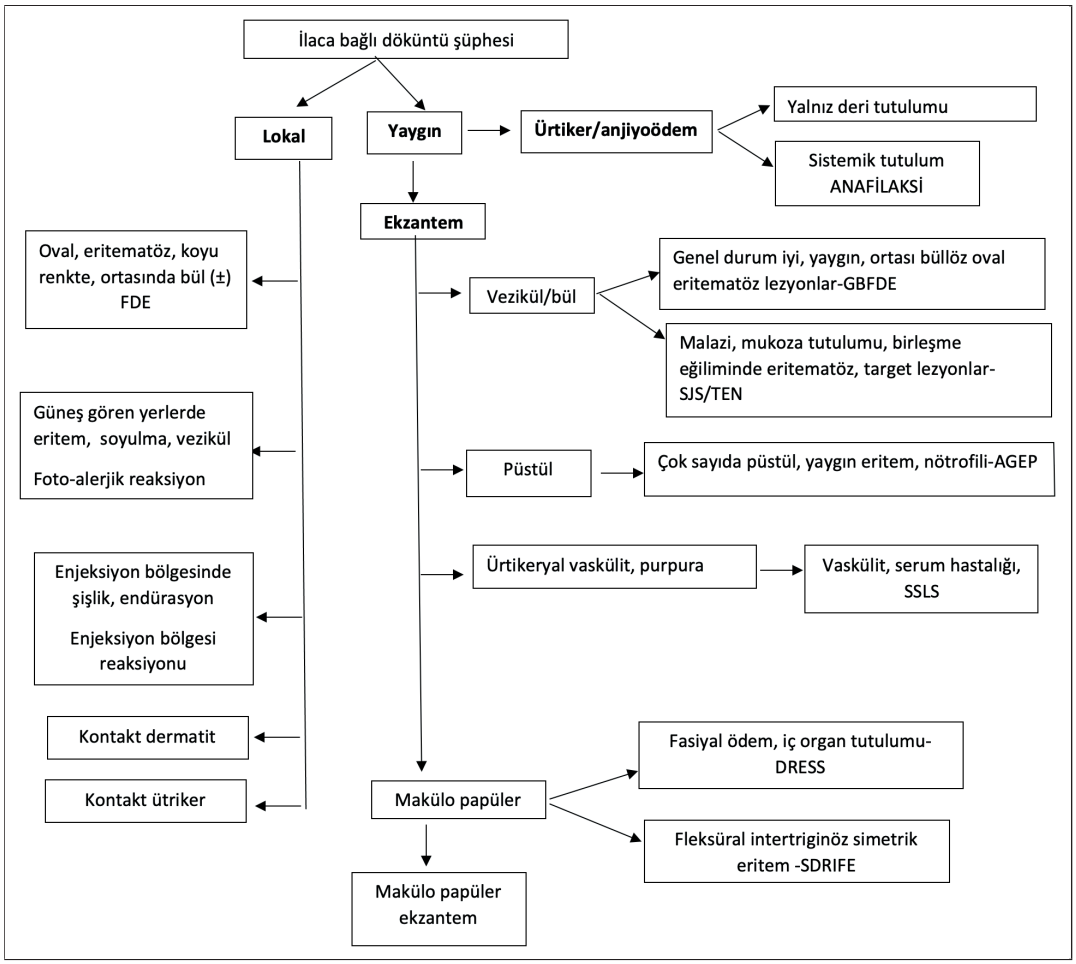
İlaç alerjisinde ayrıntılı alınmış öykü tanı için çok önemlidir. Çoğu ilaç alerjisi döküntü ile ortaya çıkar. Döküntünün morfolojisi (makülopapüler, ürtikeryal, vaskülitik, peteşiyel, veziküler, püstüler, büllöz, egzematöz),

Tablo 1: İlaç alerjilerinin sınıflandırılması (11-14)

		İmmün reaktif hücreler	Efektör hücreler	Ortaya çıkış zamanına göre (kronoloji)	Morfolojiye göre	Klinik tablo örnekleri	Örnek ilaçlar
Humoral	Tip I	IgE	Mast hücreleri	Erken tip (0-1saat) <6 saat	Ürtiker	Ürtiker, bronkokonstriksiyon, anafilaksi	Penisilin, sefalosporin, NSAID kinolonlar, NMBA
	Tip II	IgG-sitotoksik	Fagositler, NK	Geç tip (5-8 gün) >6 saat	Peteşi, purpura	Hemolitik anemi, trombositopeni, bisitopeni	Penisilin, sefalosporin, monoklonal antk
	Tip III	IgG- immün kompleks birikimi	Fagositler, NK, kompleman	Geç tip (1-3 hafta) >6 saat	Ürtikeryal vaskülit	Serum hastalığı, serum hastalığı benzer reaksiyonlar, vaskülit	Beta-laktamlar (sefalosporinler), biyolojik ajanlar (rituksimab, infliximab vb)
Hücresel	Tip IV	Th1 (IFN-gamma, IFN-alfa) Th2 (IL-5, IL-4, IL-13). CTL (perforin, granzyme B) CXCL8	Eozinofil, T-hleri, Nötrofiller Makrofaj	Geç tip (48 saat-haftalar) >6 saat	Makül, papül, vezikül, bül, püstül	Makülopapüpüler ekzantem, hepatit, DRESS, SJS-TEN AGEP, Alerjik kontakt dermatit	Beta-laktamlar, makrolidler, kinolonlar antikonvülsanlar

indeks reaksiyonun kronolojisi (ilaç verildikten sonra ortaya çıkış zamanı) tanı için yol göstericidir. Bunların yanısıra döküntünün lokal veya tüm vücutta yaygın olması, sadece deri tutulumu veya diğer organ tutulumu (sistemik reaksiyon) ayırıcı tanı ve sınıflama için yardımcıdır (Şekil 1) (13). Ürtiker ve anjiyoödem erken tip reaksiyonu düşündürür, ancak ürtiker ve anjiyoödemin anafilaksinin bir parçası olacağı akıldan çıkarılmamalı, bu şekilde başvuran hastalarda sistemik tutulum açısından solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal sistem hızla değerlendirilmelidir. İzole makülopapüler ekzantem en sık görülen, daha çok selim seyirli olan ilaç alerjisidir. Ancak makülopapüler ekzanteme yüksek ateş, fasiyal ödem eşlik ediyorsa, hasta DRESS (Drug rush and eosinophilia with systemic symptoms) açısından değerlendirilmeli, tam kan sayımı ile kemik iliği tutulumu, karaciğer, böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Vezikülo-büllöz lezyonları veya mukoza tutulumu olan hastalarda ciddi ilaç alerjileri açısından dikkatli olunmalıdır. İlaç alerjileri için tehlike işaretleri Tablo 2'de verilmiştir (24).

Olası ilaç alerjisi için risk faktörleri, eşlik eden hastalıklar, şüpheli ilacın indeks reaksiyon öncesi veya sonrasında kullanımı sorulmalıdır; indeks reaksiyon öncesi defalarca sorunsuz kullanım öyküsü ilaçla duyarlılaşma



Şekil 1: Kütanöz ilaç alerjileri için akış şeması*

*Kaynak 13'ten uyarlanmıştır. **AGEP:** Akut generalized exanthematous pustulosis, **DRESS:** Drug rush and eosinophilia with systemic symptoms, **FDE:** Fixed drug eruptions, **GBFDE:** Generalized bullous fixed drug eruptions, **SDRIFE:** Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema, **SSLR:** Serum Sickness-Like Reactions, **SJS:** Stevens- Johnson Syndrome, **TEN:** Toxic epidermal necrolysis

Tablo 2: İlaç alerjisi için tehlike işaretleri (13)

Erken reaksiyonlar	Gecikmiş reaksiyonlar
• Palmo-plantar, genital, kulak ve/veya kafada kaşınma	• Yüzde yoğun tutulum
• Konjonktival kızarıklık	• Atipik hedef lezyonlar
• Sistemik tansiyonun düştüğünü gösteren semptomlar (baş dönmesi, bayılma hissi, uzanmayı istemek)	• Büllöz lezyonlar
• Öksürük	• Yaygın koyu-kırmızı eritem
• Hapşırık	• Yaygın püstüller
• Hışıltı	• Ağrılı deri
• Dispne	• Mukoza tutulumu
	• Yaygın lenfadenopati
	• Karaciğer enzimlerinde yükselme
	• Renal fonksiyon testlerinde bozulma
	• Ateş > 38.5 °C
	• Kemik iliği tutulumu (anemi, lökopeni, trombositopeni, eozinofili, nötrofili)
	• Hipokomplementemi
	• Hepatit, nefrit, pnömoni

periyodu olabilir, indeks reaksiyon sonrası sorunsuz kullanım ilaç alerjisini dışlama açısından önemlidir. Elde edilen bilgiler ve fizik muayene bulgularına göre reaksiyonun mekanizması (alerjik/ non-alerjik, erken/geç tip), şiddeti (hafif-orta/ ağır), tutulan bölge ve organlara göre (lokal veya generalize kütanöz, deri veya sistemik, iç organlar) tanıyı doğrulamak veya dışlamak için tanı testleri planlanır. Tip I reaksiyonlar için şüpheli ilaç ile deri testleri (deri delme, intradermal), varsa ilaç spesifik IgE testleri, Tip IV reaksiyonlar için deri yama testleri planlanır. Kesin tanıda altın standart ilaç provokasyon testleridir. İlaç provokasyon testleri için kesin kontrendike durumlar dışlandıktan sonra bu konuda deneyimli ve yeterli ekipmanı olan alerji uzmanları tarafından yapılmalıdır. Bu testler için uygun zaman reaksiyonun üzerinden en az 4-6 hafta geçtikten sonraki ilk 6-12 ay içindeki süredir (25). Ciddi kütanöz ilaç alerjilerinde ilaç provokasyonunu yapılmaz, kontrendikedir (13). Bazofil aktivasyon testi, lenfosit transformasyon testi gibi in vitro testler henüz rutin uygulamaya geçmemiştir.

Beta-laktam alerjileri

Beta-laktam antibiyotikler penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemlerdir. Hepsinin temel yapısı beta-laktam halkasıdır, bu halkaya eklenen yan zincirlere göre alt grupları oluştururlar. Beta-laktam alerjisinde alerjik reaksiyon yan zincirlere veya beta-laktam halkasının kendisine karşı gelişebilir. Beta-laktam halkasına geliştiğinde bütün beta-laktamlar arasında çarpraz reaksiyon olabilir ki bu çok nadir bir durumdur. Penisilinler ve sefalosporinler ile alerji çoğunlukla her iki grupta da bulunan yan R1 zincirine karşı gelişir, selektiftir. Örneğin selektif amoksisilin alerjisinde R1 yan zincirleri farklı olduğundan penisilin G veya penisilin V'ye karşı alerji beklenmez. Sefalosporinler için de aynı durum söz konusudur, sefalosporin alerjileri çoğunlukla selektiftir, sadece R1 yan zincirinin ortak olduğu sefalosporinler arasında çarpraz reaktivite beklenir. Penisilinler ile sefalosporinler arasındaki çarpraz reaktivite oranı da çok yüksek değildir, yine sadece benzer R1 yan zinciri olan penisilinler ve sefalosporinler arasında çarpraz reaksiyon beklenir (Tablo 3).

Tablo 3: R1 yan zinciri aynı olan sık kullanılan beta-laktam antibiyotikler (28)

Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7
Amoksisilin	Ampisilin	Seftriakson	Sefoksitin	Sefamandol	Seftazidim	Sefepim
Sefadroksil	Sefaklor	Sefotaksim	Sefaloridin	Sefonisid	Aztreonam	Sefotaksim
Sefprozil	Sefaleksin	Sefpodoksim	Sefalotin			Seftriakson
	Sefradin	Seftizoksim				
	Loracabef					

Tablo 4: İlaç desensitizasyonu kontraendikasyonları (31)

Yaşamı tehdit eden ciddi kütanöz ilaç erüpsiyonu (Steven Johnson Sendromu (SJS) / toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç erüpsiyonu (DRESS), kütanöz veya sistemik vaskülitler, ciddi mukoza erozyonları
İlaç ilişkili oto-immün sendromlar
İlaç ilişkili organ tutulumu (hepatit, nefrit, pnömoni, sitopeni, ciddi eozinofili)

Monobaktam (aztreonam) ve karbapenemlerin (meropenem, imipenem, ertapenem) yapısı oldukça farklı olduğundan penisilinler ve sefalosporinler ile çarpraz reaksiyon beklenilmez. Tek bir istisna seftazidim için geçerlidir, aztreonam ile yapısı çok benzerdir, seftazidime alerji varsa aztreonam tercih edilmez.

Beta-laktam alerjisi şüphesinde alerji uzmanı tarafından ilaç provokasyon testleri ile ilaç alerjisi tanısı doğrulanır veya dışlanır, ilaç alerjisi varsa selektif olup olmadığı tespit edilir, hastanın kullanabileceği alternatif beta-laktamlar belirlenmeye çalışılır. İlacın mutlaka kullanılması gereken durumlarda ise desensitizasyon yapılır (26-28).

Diğer ilaçlar

KF'te çok kullanılan kinolonlar ile görülen erken reaksiyonlar immünolojik (alerjik) veya doğrudan mast hücrelerinin non-spesifik uyarımı sonucu ortaya çıkan non-alerjik reaksiyon olabilir. Testler ile ayırıcı tanısı yapılır, kinolonlar arasında çarpraz reaksiyon beklenir. Vankomisin ile görülen ani reaksiyon (kırmızı adam sendromu) sıklıkla non-spesifik olarak mast hücresinin degranülasyonuna bağlıdır, infüzyon hızının azaltılması çoğunlukla yeterli olur, IgE'ye bağlı alerjik reaksiyon çok daha nadirdir. Aminoglikozidlere nadir de olsa alerjik reaksiyon gelişebilir, yine kendi aralarında çarpraz reaksiyon görülebilir. Son yıllarda çok kullanılan makrolidlerle de alerjik veya non-spesifik reaksiyonlar gelişebilir. Klindamisin ile azitromisin arasında çarpraz reaksiyon beklenmez (29). İlaçların hepsi ile her tip ilaç alerjisi gelişme potansiyeli akıldan çıkarılmamalıdır.

İlaç desensitizasyonu

İlaç desensitizasyonu ilaç alerjisi gelişmiş olan kişide ilaca karşı geçici yanıtsızlık oluşturma hâlidir. İlaca çok düşük dozlarda başlanır, belli aralıklarla verilerek terapötik doza ulaşılır, o kür bitene kadar desensitizasyon sağlanmış olur. İlaca ara verildiğinde yanıtsızlık hâli sonlanır, aralıklı uygulanan kürlerde, her kürde yeniden desensitizasyon yapmak gerekir, ilacın yarılanma ömründen daha uzun bir süre ara verildiğinde bir önceki reaksiyona göre daha ciddi bir alerjik reaksiyon ile karşılaşılabilir. İlaç desensitizasyonu IgE'ye bağlı erken tip reaksiyonlar için geliştirilmiş olup, başarı oranı hemen hemen %100'dür. Desensitizasyon bazı hafif-orta şiddetli olan T-hücresi aracılı tip IV hipersensitivite reaksiyonlarında da uygulanmaktadır, ancak başarı oranı göreceli olarak düşüktür. Ciddi, geç tip ilaç reaksiyonlarında, Tip II ve tip III reaksiyonlarda kontraendikedir (30,31) (Tablo 4).

Desensitizasyon kararı riskli olduğu için sorumlu ilacın alternatifi yoksa ve mutlaka kullanılması gerekiyorsa yapılır, hastanın tedavisini üstlenen uzman hekimlerle alerji uzmanı hekimlerin işbirliği ile aileden onam alın-

dıktan sonra yapılır. Aileye desensitizasyon işlemi ile ilgili (riskler, olası komplikasyonlar, başarı oranı) konular ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapılmalıdır (30-32). İlaç desensitizasyonu bu alanda tecrübesi olan alerji uzmanları tarafından, gerekli ekipmanın ve yoğun bakım şartlarının hazır olduğu durumlarda yapılmalıdır. İlaç desensitizasyonu için endikasyonlar Tablo 5'te verilmiştir.

İlaç desensitizasyonunda erken tip reaksiyonlarda intravenöz (iv) yol tercih edilir, farklı grupların farklı protokol uygulamaları vardır. En çok uygulanan Castells ve ark. geliştirdiği standart protokoldür (30). Bu protokole göre desensitize edilecek ilaç belli oranlarda sulandırılarak, 15 dakika aralıklarla, reaksiyonun şiddetine göre, 12-16 basamakta tam konsantrasyona ulaşılacak şekilde verilir ve sonrasında kür bitene kadar ilaca kesintisiz olarak terapötik dozda devam edilir. Erken tip reaksiyonlar için standart bir protokol örneği Tablo 6'te verilmiştir (30).

Geç tip reaksiyonlarda desensitizasyon daha nadiren uygulanmaktadır, oral veya iv yol kullanılabilir, standart bir protokol yoktur. Desensitizasyon hızlı protokoller ile saatler içinde, yavaş süreçli protokoller ile günler içinde uygulanabilir; protokol ilacın farmakokinetiği ve metabolitleri göz önünde bulundurularak seçilir. Hızlı protokollerin avantajı terapötik doza hızlı ulaşılabilmesidir, ancak başarısızlık oranı ve istenmeyen etkiler yavaş protokollere oranla daha yüksektir. Bu yüzden makülopapüler

Tablo 5: İlaç desensitizasyon endikasyonları (31)

Alerji gelişen ilacın alternatifi yoksa
Alerji gelişen ilacın mutlaka kullanılması gerekiyorsa
Erken tip reaksiyonsa
Yaşamı tehdit etmeyen geç tip reaksiyon ise (makülopapüler ekzantem veya fiks ilaç erüpsiyonu)
Potansiyel faydalar potansiyel riskten daha fazla ise

Tablo 6: KF'li bir hastada 1gr seftazidim için iv desensitizasyon protokolü (erken tip reaksiyon için) (32)

Solusyon	Sulandırıcı miktarı (mg/mL)	İlaç konsantrasyonu (mg/mL)	Her şişeye konulacak toplam ilaç miktarı (mg)
1	250	0,04	10
2	250	0,4	100
3	250	4	1000

Basamak	Solusyon	İnfüzyon hızı (mL/sa)	Süre (dak)	Verilen doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	1	2	15	0,02	0,02
2	1	5	15	0,05	0,07
3	1	10	15	0,1	0,17
4	1	20	15	0,2	0,37
5	2	5	15	0,5	0,87
6	2	10	15	1	1,87
7	2	20	15	2	3,87
8	2	40	15	4	7,87
9	3	10	15	10	17,87
10	3	20	15	20	37,87
11	3	40	15	40	77,87
12	3	80	173	922,13	1000

ekzantem gibi geç tip reaksiyonlarda yavaş süreçli, uzun protokoller tercih edilir, günlük kümülatif dozun günlük verilebilecek maksimum dozu aşmamasına dikkat edilmelidir. Oral veya iv uygulamanın birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Premedikasyonda antihistaminik ve steroidlerin kullanımında kesin bir fikir birliği yoktur, reaksiyonları maskeleyerek şiddetli reaksiyonlara geçit verebilir, ancak hafif reaksiyonları baskılayarak işlemin başarı şansını artırabilir. Desensitizasyon protokolü hastanın özellikleri, reaksiyonun tipi, ilacın farmakokinetiği, metabolitleri göz önüne alınarak, her ilaç için yapılmış çalışmalar ve başarı oranları incelenerek düzenlenmelidir. KF'li hastalarda antibiyotiklere (piperasilin-tazobaktam, seftazidim, meropenem, aztreonam, tobramisin, kolomisin) bağlı görülen geç reaksiyonlar için uygulanan bir protokol ile 42 hastanın 17'sinde desensitizasyon sağlanmıştır. Bu protokol 7 basamaklı olup, ilaç, iv olarak, 10'ar kat artışlarla terapötik doza ulaşana kadar, 20 dakika aralıklarla, toplam 2 saat 20 dakika süre içinde uygulanır (33) (Tablo 7).

KF hastalarında ivakaftor (IVA), eleksakaftor (ELX)/tezakaftor (TEZ)/ivakaftor (IVA) ve tezakaftor (TEZ)/ivakaftor (IVA) ile gelişen makülopapüler ekzantem şeklindeki ilaç alerjileri oral yol ile desensitize edilmiştir. IVA ile TEZ/IVA için10 günlük bir protokol uygulanmıştır. ELX/TEZ/IVA ile önce 13 günlük bir protokol uygulanmış, 13. gün döküntü geliştiği için protokol 17 güne uzatılarak 1 ay sonra tekrarlanmış ve başarılı olunmuştur. Kullanılan protokoller Tablo 8, 9 ve 10'da verilmiştir (34,35) .

Tablo 7: KF'li bir hastada seftazidim için iv desensitizasyon protokolü (geç tip reaksiyon için) (31, 33)

Basamak	İnfüzyon başlangıcında süre (dakika) (20 dak devamlı infüzyon)	Verilen miktar (mg) / 45 mL 0,9 %NaCl içinde
1	0	0,0036
2	20	0,036
3	40	0,36
4	60	3,6
5	80	36
6	100	360
7	120	3600

Tablo 8: IVA ile desensitizasyon protokolü (34)

Günler	Doz
1	5-10-15 mcg
2	20-25-30 mcg
3	35-40-45 mcg
4	50-75-100 mcg
5	150-200-400 mcg
6	60-800-1000 mcg
7	2-4-8 mg
8	16-24-32 mg
9	50-75-100 mg
10	125-150 mg

*Dozlar ilk 9 gün, günde 3 doz (saat 07:00, 15:00, 23:00); 10. gün günde 2 doz (saat 07:00-19:00) olarak düzenlenmiştir.

Tablo 9: ELX/TEZ/IVA ile desensitizasyon protokolü (35)

Günler	Doz
1	5-10-20 mcg
2	30-40-50 mcg
3	75-100-150 mcg
4	200-400-600 mcg
5	800 mcg-1 mg-2 mg
6	4 -8 mg
7	12-20 mg
8	30 mg- IVA 22,5 mg
9	40 mg- IVA 30 mg
10	50 mg- IVA 37,5 mg
11	65 mg- IVA 48,75 mg
12	80 mg- IVA 60 mg
13	200 mg- IVA 75 mg
14	125 mg- IVA93,75 mg
15	150 mg- IVA112,5 mg
16	175 mg - IVA131,25 mg
17	200 mg- IVA 150 mg

*Dozlar ilk 5 gün, günde 3 doz (saat 07:00, 15:00, 23:00); 6. günden itibaren günde 2 doz (saat 07:00-19:00) olarak düzenlenmiştir. Sekizinci günden itibaren akşam ilave ivakaftor dozu eklenmiştir

Tablo 10. TEZ/IVA ile desensitizasyon protokolü (35)

Günler	Ivakaftor dozu	Tezakaftor dozu
1	5-10-15 mcg	3,3-6,7-10 mcg
2	20-25-30 mcg	13,3-16,66-20 mcg
3	35-40-45 mcg	25-26,6-30 mcg
4	50-75-100 mcg	33,3-50-66,66 mcg
5	150-200-400 mcg	100-133,3-266,6 mcg
6	60-800-1000 mcg	400-433,3-666,68 mcg
7	2-4-8 mg	1,33-2,66-5,33 mg
8	16-24-32 mg	10,66-16-21,3 mg
9	50-75-100 mg	21,3-33,3-50 mg
10	125-150 mg	83,3 mg

*Dozlar ilk 9 gün, günde 3 doz (saat 07:00, 15:00, 23:00); 10. gün günde 2 doz (saat 07:00-19:00) olarak düzenlenmiştir.

Pratik noktalar

- KF hastalarında kullanılan her tür antibiyotiğe karşı alerjik reaksiyon gelişebilir.
- En fazla beta-laktamlarla, en az aminoglikozidler ile reaksiyon bildirilmiştir.
- İlaç alerjisi şüphesinde alerji uzmanı tarafından ilaç provokasyon testleri ile ilaç alerjisi tanısı doğrulanır veya dışlanır, ilaç alerjisi varsa selektif olup olmadığı tespit edilir, hastanın kullanabileceği alternatif beta-laktamlar belirlenmeye çalışılır. İlacın mutlaka kullanılması gereken durumlarda ise desensitizasyon yapılır.
- KF hastalarında CFTR modülatörleri ile gelişen makülopapüler ekzantem şeklindeki ilaç alerjileri oral yol ile desensitize edilir.

Kaynaklar

1. Wright MFA, Bush A, Carr SB. Hypersensitivity reactions to intravenous antibiotics in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2018; 27: 9-12.
2. Whitaker P, Naisbitt D, Peckham D. Nonimmediate β-lactam reactions in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012; 12: 369-75.
3. Wills R, Henry RL, Francis JL. Antibiotic hypersensitivity reactions in cystic fibrosis. J Paediatr Child Health 1998; 34: 325-9.
4. Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CMJ, Bell SC. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007; 6: 297-303.
5. Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A, et al. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014; 13: 205-11.
6. Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. Thorax 2005; 60: 517-20.
7. Caimm S, Sanfiorenzo C, Caimmi D, et al. Comprehensive allergy work-up is mandatory in cystic fibrosis patients who report a history suggestive of drug allergy to beta-lactam antibiotics. Clin Transl Allergy 2012; 2: 10.
8. Petroni DH, Aitken ML, Erin Ham E, et al. Approach to the evaluation of adverse antibiotic reactions in patients with cystic fibrosis. Ann Allergy Asthma Immunol 2016; 117: 378-81.
9. Matar R, Bourgeois ML, Scheinmann P, et al. Beta-lactam hypersensitivity in children with cystic fibrosis: a study in a specialized pediatric center for cystic fibrosis and drug allergy. Pediatr Allergy Immunol 2014; 25: 88-93.
10. Tugcu GD, Emiralioglu N, Yalcın E, et al. The controversy of drug hypersensitivity in patients with cystic fibrosis and review of the literature. Pediatr Allergy Immunol 2022; 33: e13719.
11. Solensky R, Philips EJ. Drug Allergy. In: Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GKK, Peebles RS (eds). Middleton's Allergy Principles and Practice. Edinburgh: Elsevier, 2020: 1261-82.
12. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, et al. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. In: Pichler WJ, Glover R (eds). Drug Hypersensitivity: Medical Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders Company, 2010: 664.
13. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaenouus manifestations of drug hypersensitivity. Allergy 2019; 74: 14-27.
14. Wright M.F.A, Bush A, Carr SB. Hypersensitivity reactions to intravenous antibiotics in cystic fibrosis Paediatr Respir Reviews 2018; 27: 9- 12.
15. Cáceres LD, Marcos MC , Girón Moreno RM. Cystic fibrosis and piperacillin/tazobactam: adverse reactions. Arch Bronconeumol 2015; 51: 664-5.
16. Mansour AB, Bellon N, Frassati-Biaggi A, et al. Multifocal fixed drug eruption to ceftazidime in a child with cystic fibrosis. Pediatr Allergy Immunol 2018; 29: 115-7.
17. Gohy S, Froidure A, Lebecque P. DRESS syndrome in a patient with cystic fibrosis: a case report. Pediatr Pulmonol 2017; 52: E18-21.
18. Anstey KM, Choi L, Dawson D, et al. Enabling antibiotic allergy evaluations and reintroduction of first-line antibiotics for patients with cystic fibrosis. Ann Allergy Asthma Immunol 2021; 127: 5).6-61.

19. Sieber J, Renner S, Lakatos-Krepcik A, Szépfalusi Z. Case report: maintenance of desensitization to nebulized colomycin over 10 years. Front Pediatr 2021; 9: 663228.
20. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. N Engl J Med 2019; 381: 1809-19.
21. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019; 394: 1940-8.
22. Roehmel JF, Ogese MO, Rohrbach A, et al. Drug allergy to CFTR modulator therapy associated with lumacaftor specific CD4 T lymphocytes. J Allergy Clin Immunol 2021; 147: 753-6.
23. Brennan S, Marmor I, Schafer C, et al. Serum sickness-like reaction following initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 2846-7.
24. Romano A, Atanaskovic-Markovic M , Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. Allergy 2020; 75: 1300-15.
25. Bircher AJ. Approach to the patient with a drug hypersensitivity reaction-clinical perspectives. In: Pichler WJ (ed). Drug Hypersensitivity. Basel: Karger, 2007: 352-65.
26. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clin Exp Allergy 2016; (5); 300-27.
27. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in ß-Lactam Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 72-81.
28. Kim MH, Lee JM. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. Allergy Asthma Immunol Res 2014; 6: 485-95.
29. Joint Task Force on Practice Parameters, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105: 259-73.
30. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. Clin Exp Allergy 2011; 41: 1679-89.
31. Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. Allergy 2013; 68: 844-52.
32. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: specific drugs. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: S16-116.
33. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, et al. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011; 10: 282-5.
34. Patterson A, Autry E, Kuhn R, Wurth M. Ivacaftor drug desensitization. Pediatr Pulmonol 2019; 54: 672-4.
35. Leonhardt K, Autry EB, Kuhn RJ, Wurth MA. CFTR modulator drug desensitization: Preserving the hope of long term improvement. Pediatr Pulmonol 2021; 56: 2546-52.

5. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TEDAVİSİ

5.1. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi, Beslenme ve Tuz Desteği

Kistik Fibroziste beslenmenin önemi

Kistik Fibrozis (KF) çeşitli mekanizmalar üzerinden (artmış enerji ihtiyacı, artmış enerji kayıpları ve azalmış enerji alımı) hasta çocuğun beslenme durumunda bozukluğa neden olan ve hayatı tehdit eden kalıtsal bir hastalıktır (1). KF'te görülen beslenme bozukluğunun, çocuklarda kilo alımında ve boy uzamasında gerilik/duraklama, pubertal büyüme atağında gecikme ve pubertal boy uzama hızında düşüklük, sağlıklı yaşıtlarına göre vücut ağırlığı, boy ve beden kütle indeksi değerlerinde düşüklük, vücut yağ depolarında azalma, yağsız vücut kütlesinde azalma, yağsız vücut kütlesi kazanım hızında azalma ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir (2-9). KF'te beslenme durumu ile akciğer fonksiyonları ve sağ kalım arasındaki yakın ilişki de net olarak ortaya konulmuştur. Yapılan çok sayıda çalışmada, KF hastalarında beslenme durumunun iyileştirilmesinin büyümenin yanı sıra akciğer fonksiyonları, yaşam kalitesi ve sağ kalım gibi önemli parametrelerde de iyileşme ile ilgili olduğu gösterilmiştir (10-16). Yetersiz beslenme solunum kaslarının fonksiyonunu etkilemekle kalmaz, akciğer defans mekanizmalarında bozulmaya, egzersiz toleransında azalmaya ve immünolojik yanıtlarda bozulmaya da sebep olur (17). Beslenme ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişki tek yönlü değildir. Beslenme durumunun yetersiz olması ya da bozulması akciğer fonksiyonlarında kayıpla ilişkiliyken, akciğer fonksiyonlarındaki bozulma da artmış enerji ihtiyacı ve azalmış oral alım üzerinden beslenme durumunun kötüleşmesine neden olmaktadır (Tablo 1).

Beslenme yetersizliğinin KF'li hastalardaki olumsuz etkileri göz önüne alındığında, hastayı hayatının her evresinde beslenme açısından en iyi durumda tutmanın önemi aşikârdır. Bu nedenle, tanı konulduğu andan itibaren beslenme takibine başlanması, beslenme takibinin yaşam boyu devam ettirilmesi, beslenme yetersizliği gelişmemesi için gerekli önlemlerin alınması ve malnütrisyon gelişme-

Tablo 1: KF hastalarındaki enerji açığının nedenleri

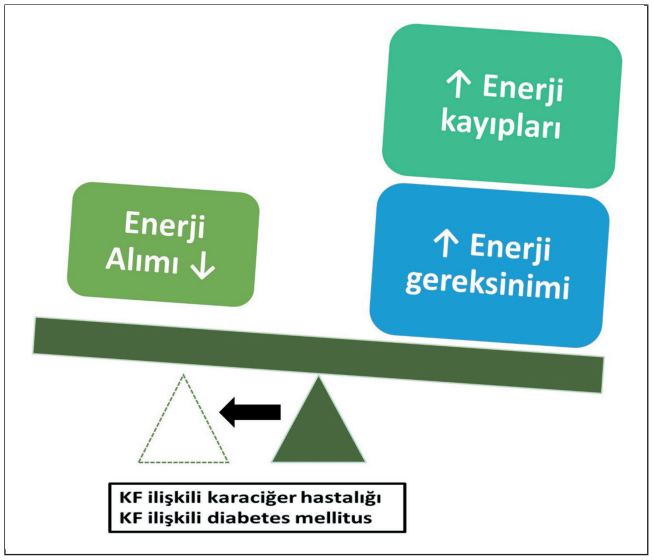
Azalmış enerji alımı	İştahsızlık (Kronik akciğer inflamasyonu, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, gastrointestinal sorunlar, tedavi yan etkileri, stres, depresyon) Gastrointestinal sorunlar (DİOS, kabızlık, karın ağrısı, motilite bozukluğu, intestinal disbiyozis, SİBO, GÖRH, kusma) Yeme davranışı bozuklukları, bozulmuş beden algısı
Artmış enerji ihtiyacı	Artmış istirahat enerji gereksinimi Artmış solunum yükü Kronik akciğer inflamasyonu ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları
Artmış enerji kaybı	Ekzokrin pankreatik yetmezlik Kolestaz, safra asidi metabolizmasında bozukluk Emilim bozukluğu (yağ, protein, A, D, E, K vitaminleri) Gastrointestinal sorunlar (ishal, motilite bozukluğu, intestinal inflamasyon, SİBO) Bağırsak rezeksiyonu/kısa bağırsak sendromu (örneğin rezeksiyon gerektiren mekonyum ileusu nedeniyle) Glukozüri (KF ilişkili diyabetes mellitusa ikincil)
Diğer	KF ilişkili karaciğer hastalığı KF ilişkili diyabetes mellitus Psikososyal faktörler Sosyoekonomik faktörler

DİOS: Distal intestinal obstrüksiyon sendromu, **SİBO:** Small intestinal bacterial overgrowth (İnce bağırsaklarda aşırı bakteri üremesi), **GÖRH:** Gastroözofageal reflü hastalığı

si hâlinde beslenme müdahalelerinin erken ve agresif bir şekilde uygulanması kritik öneme sahiptir.

Kistik Fibroziste beslenme yetersizliğinin nedenleri

Kistik Fibrozisli hastalardaki beslenme yetersizliğinin ana nedeni azalmış enerji alımının artmış enerji ihtiyacını ve enerji kayıplarını karşılayamamasıdır (18, 19) (Tablo 1 ve Şekil 1).



Şekil 1. KF'li hastalardaki beslenme yetersizliği nedenleri

Optimum büyüme için gerekli yeterli enerjinin alınamaması KF'li çocuklarda karşılaşılan önemli bir sorundur. Beslenme hedeflerine ulaşmanın önündeki ilk engel iştahsızlıktır. Kronik akciğer inflamasyonu ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları iştahı baskılar (20). Buna ek olarak KF'li hastalarda karşılaşılabilen gastroözofageal reflü, kusma, kabızlık, distal intestinal obstrüksiyon sendromu gibi gastrointestinal sorunlar da beslenme ilişkili rahatsızlık hissine yol açarak oral alımın bozulmasına katkıda bulunur (21). Kronik hastalık sürecine bağlı stres ve depresif duygu durumu beslenmeye karşı ilgisizlik ve isteksizlik yaratabilir (18). Hasta çocuğun büyümesi ve gelişimi sırasında yeme davranışı ile ilgili olarak ortaya çıkan "neofobi" gibi fizyolojik süreçler ve hastalığın kronik seyri süresince gelişen yeme davranışı bozuklukları da beslenmenin çocuk ve ebeveynler arasında bir meydan okumaya dönmesine neden olabilir (22, 23).

KF'li hastalarda bazal enerji gereksinimi de artmıştır. Herhangi bir fark bildirmeyen çalışmalar da olmakla birlikte birçok çalışmada KF hastalarının istirahat enerji tüketiminin ("resting energy expenditure") sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (24, 25). Kronik akciğer inflamasyonu, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve progresif olarak bozulan akciğer fonksiyonlarına bağlı olarak gelişen artmış solunum iş yükü artmış istirahat enerji tüketiminden sorumlu tutulan faktörlerdir (26, 27). Ayrıca, istirahat enerji tüketimindeki artışın hastalık şiddetinin objektif bir göstergesi olduğu ve bu artıştan sorumlu esas etkenin ekzokrin pankreatik yetmezlik olduğu bildirilmiştir (28, 29). Tüm bunlara rağmen, istirahat enerji tüketimindeki artışın her zaman toplam enerji tüketiminde artış anlamına gelmediği, bu artışın özellikle akciğer fonksiyonları ileri derecede bozulmuş hastalarda aktivite azalması ile kompanse edilmiş olabileceği akılda tutulmalıdır.

Artmış enerji kayıpları KF hastalarında görülen enerji dengesizliğinin diğer bir önemli nedenidir. Enerji kayıplarının başlıca nedeni ekzokrin pankreatik yetmezlik sonucu gelişen sindirim ve emilim bozukluğudur (21). Ekzokrin pankreatik yetmezliğin uygun şekilde tedavi edilmemesi özellikle yağ ve yağda eriyen vitamin (A, D, E ve K vitaminleri) malabsorbsiyonuna ve daha düşük oranda protein malabsorbsiyonuna neden olur. Bununla birlikte birçok başka faktör de intestinal enerji kaybına katkıda bulunur. Artmış gastrik asit sekresyonu ve pankreastan bikarbonat salgısının azalması sonucu duodenumda oluşan asidik ortam pankreatik sindirim enzimlerinin aktivasyonu için uygun değildir ve safra tuzlarının presipitasyonuna neden olur (30). Safra tuzlarının presipitasyonu, yağ emiliminde kritik öneme sahip olan miçel oluşumunun sağlanamamasına ve dolayısıyla yağ malabsorbsiyonuna neden olur. Safra tuzlarının lümen içinde presipite olması enterohepatik sirkülasyonlarının bozulmasına ve serum total safra tuzu havuzunun daralmasına sebep olur (19). Eğer varsa neonatal kolestaz da yağ ve yağda eriyen vitamin malabsorbsiyonuna neden olur. Kronik ishal, motilite bozuklukları, intestinal inflamasyon ve intestinal disbiyozis gibi gastrointestinal durumlar sindirim ve emilim bozukluklarına katkıda bulunabilir (21). İntesti-

nal cerrahi (örneğin mekonyum ileusu nedeniyle intestinal rezeksiyon) geçirmiş olan hastalarda emilim yüzey alanının azalmasına bağlı enerji kayıpları ve spesifik besin ögesi eksiklikleri gelişebilir. Bozulmuş glukoz toleransı ve KF ilişkili diabetes mellitusa ikincil olarak gelişen glukozüri bu hastalarda görülen enerji kayıplarının bir diğer nedenidir (19). Hastalığın seyri sırasında gelişen komplikasyonlar da farklı mekanizmalar üzerinden beslenme durumunu olumsuz etkiler. KF ilişkili diabetes mellitus yukarıda bahsedildiği gibi glukozüri yoluyla enerji kaybına neden olmakla kalmaz, hastanın insülinin anabolik etkilerinden mahrum kalmasına da neden olarak malnütrisyon gelişmesine ya da mevcut bozukluğun kötüleşmesine yol açar (31). Benzer şekilde KF ilişkili karaciğer hastalığı da malnütrisyona ve belirli nütrisyonel eksikliklere (yağda eriyen vitaminler, esansiyel yağ asitleri, kalsiyum gibi) katkıda bulunur (32).

Kistik Fibroziste beslenme durumunun değerlendirilmesi

Beslenme durumundaki yetersizliğin erken saptanıp gerekli müdahalelerin zamanında yapılabilmesi için KF'li hastalarda beslenme durumu değerlendirmesinin tanı anından başlamak üzere düzenli aralıklarla rutin ve kapsamlı olarak yapılması çok önemlidir. Beslenme durumunun tam olarak değerlendirilebilmesi için büyümenin, vücut kompozisyonunun, beslenme örüntüsünün, biyokimyasal değerlerin, hastanın klinik durumunun, tedavinin etkinliğinin ve tedaviye uyumun ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekir (33). Elde edilen verilerin referans standartlarla, hastanın önceki verileriyle ve hasta özelinde belirlenen beslenme hedefleriyle karşılaştırılması yoluyla beslenme durumundaki olası bir bozulmanın erken saptanması amaçlanır.

Büyümenin değerlendirilmesi

Kistik Fibrozisli bebek ve çocukların yaşıtlarına benzer şekilde normal büyümesinin sağlanması yeterli beslenmenin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bebeklerde ve 2 yaşından küçük çocuklarda büyüme hedefi yaşa göre vücut ağırlığının ve yaşa göre boyun 2 yaş itibariyle sağlıklı yaşıtlarına göre belirlenen 50 persentil değerlerine ulaşmasıdır (34). Bu yaş grubunda boya göre vücut ağırlığının 50 persentil üzerinde tutulması önerilmektedir. İki yaşından büyük çocuklar ve adölesanların da sağlıklı yaşıtlarına benzer şekilde büyümeleri amaçlanır. Hedef, 2-18 yaş aralığındaki çocuk ve adölesanların vücut kütle indekslerini (VKİ) sağlıklı yaşıtlarına göre belirlenen 50 persentil değerinde veya üzerinde tutmaktır (34). Değerlendirmeler yaşa, cinsiyete ve ölçülen parametreye uygun ulusal büyüme eğrileri kullanılarak yapılmalıdır. Eğer ulusal büyüme eğrileri mevcut ya da ulaşılabilir değilse ilk 24 ay için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) büyüme standardı eğrileri ve 2 yaşından sonra Centers for Disease Control and Prevention (CDC) büyüme referansı eğrileri kullanılabilir (35). Ancak yapılan çalışmalarda DSÖ büyüme eğrilerinin ilk 2 yaşta yaşa göre vücut ağırlığı ve boya göre vücut ağırlığı açısından CDC eğrilerine göre hastaları daha az oranda <50 persentil olarak saptadığı gösterilmiş ve eğer DSÖ eğrileri kullanılıyorsa beslenme açısından risk sınırının <75 persentil olarak alınabileceği önerilmiştir (36-38). Erişkinlerde VKİ'nin kadınlar için 22 kg/m^2 ve erkekler için 23 kg/m^2'nin üzerinde olması önerilmektedir (34) (Tablo 2).

İlk 2 yaşta, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresinin her poliklinik kontrolünde ölçülmesi, ölçümlerin uygun büyüme eğrilerine kaydedilmesi, yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy ve boya göre vücut ağırlığı persentillerinin ve z skorlarının saptanması önemlidir. Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN), Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN), Avrupa Kistik Fibrozis Derneği (ECFS) tarafından oluşturulan beslenme kılavuzunda bu yaş grubundaki hastaların, yeterli beslenme ve ideal beslenme durumu sağlanana kadar 1-2 haftada bir, sonrasında 1 yaşına kadar ayda bir takip edilmesi, mümkünse aylık takibe erken çocukluk döneminde de devam edilmesi önerilmiştir (39). Academy of Nutrition and Dietetics önerileri ise yaşamın ilk 6 ayında aylık, ikinci 6 ayında 2 ayda bir ve yaşamın ikinci yılında 3 ayda bir takip yapılması yönündedir (33). Daha büyük çocuklar ve erişkinlerde vücut ağırlığı ve boyun her poliklinik kontrolünde ölçülmesi, VKİ'nin hesaplanması, çocuk ve adölesanlarda ölçümlerin uygun

Tablo 2: KF hastalarında beslenme durumu açısından risk değerlendirmesi

	<2 yaş (Vücut ağırlığı, boy, boya göre vücut ağırlığı persentili)	2-18 yaş (VKİ persentili)	Erişkinler (VKİ)
Normal (Hedef)*	≥50 p	≥50 p	Kadınlar için ≥22 kg/m^2 Erkekler için ≥23 kg/m^2 (Kabul edilebilir düzey: ≥20 kg/m$^{2)}$.
Bozulmuş beslenme durumu**	Kilo alamama Kilosunu koruyamama 10-50 p	10-50 p VEYA Son 2-4 ay içinde kilo kaybı VEYA Son 2 ay içinde kilo alımı olmaması	<20 kg/m^2 VEYA Son 2 ay içinde ≥%5 istemsiz kilo kaybı
Kalıcı beslenme yetersizliği***	Kilo alamama Kilosunu koruyamama <10 p	Kalıcı olarak düşük VKİ persentili (<10 p) VEYA Son kontrolden beri 2 persentil değeri kaybı ve boy kısalığı	Kalıcı olarak düşük VKİ (<18,5 kg/m$^{2)}$. VEYA Beslenme müdahalelerine rağmen devam eden istemsiz kilo kaybı (≥%5)

* Malnütrisyon gelişimini önleyici tedbirler alınmalı.
** Diyet modifikasyonu ve/veya oral beslenme takviyelerinin kullanımı düşünülmeli.
*** Enteral (tüple) beslenmeye geçiş düşünülmeli.

büyüme eğrilerine kaydedilmesi, yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy ve yaşa göre VKİ persentillerinin ve z skorlarının saptanması önemlidir. Bu yaş grubunda büyüme takibinin en az 3 ayda bir olacak şekilde yapılması önerilmekle birlikte, beslenme durumu istenen düzeyde olmayan hastalar daha sık takip edilmelidir (39).

Büyüme takibi yapılırken dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar vardır. Özellikle kronik malnütrisyonu olup boy kısalığı olan çocuklarda normal VKİ değerleri görülebileceği unutulmamalıdır. Sadece VKİ verilerini değerlendirmek boy kısalığının gözden kaçmasına neden olabilir. Bu nedenle büyümenin takibinde VKİ tek başına kullanılmamalı, yaşa göre boy persentilleri, z skorları ve boy uzama hızı da yakın takip edilmelidir. Adölesanlarda pubertenin değerlendirilmesi de (Tanner evrelemesi ile) kritik öneme sahiptir. Her ne kadar yakın tarihli çalışmalarda KF'li çocuklarda pubertal gecikme görülmediği bildirilse de malnütrisyona ve şiddetli hastalığa bağlı olarak pubertede ve pubertal büyüme atağında gecikme görülebilir (40, 41). Pubertal gecikmenin boyu ve dolayısıyla VKİ'ni etkileyebileceği, psikososyal sorunlara yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Boy ölçümleri değerlendirilirken, özellikle de boy kısalığı söz konusu olduğunda, hedef boy ("mid-parental height") hesaplaması da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Laboratuvar tetkikleri

Kistik Fibrozis hastalarında tek başına beslenme durumu hakkında ayrıntılı bilgi verecek bir biyokimyasal test olmamakla birlikte tam kan sayımı, demir parametreleri, ferritin, yağda eriyen vitaminlerin plazma düzeyleri (vitamin A, D ve E), INR (vitamin K'nın değerlendirilmesi için), kan biyokimyası (karaciğer enzimleri, kan üre azotu, kreatinin, açlık kan şekeri, serum elektrolitleri), açlık lipid profili, serum çinko düzeyi, idrar sodyumu ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılabilir (33).

Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi

Kesitsel çalışmalar KF hastalarında yağsız vücut kütlesinin akciğer fonksiyonlarıyla ilişkisinin VKİ'ne göre daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur (8,42-45). Genç erişkin KF hastalarında düşük yağsız vücut kütlesinin tekrarlayan akciğer alevlenmeleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (46). Buna ek olarak, vücut yağ kütlesi oranında artış olan normal VKİ'ne sahip KF hastalarında ("normal weight obesity", normal vücut ağırlıklı obezite) bu durumun akciğer fonksiyonları ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır (47). Tüm bu veriler, KF hastalarında vücut kompozisyonunu değerlendirmenin önemine işaret etmiş ve beslenme durumunun takibinde kullanımlarının önerilmesine imkân vermiştir.

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan antropometrik ölçümler (yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy, boya göre vücut ağırlığı, yaşa göre VKİ) ve bu ölçümlerden elde edilen persentil ve z skoru değerleri beslenme açısından risk sınıflandırmasında faydalı olsa da vücut ağırlığındaki değişimlerin (hastalığın doğal seyri, tekrarlayan enfeksiyonlar, büyüme, beslenme rehabilitasyonu gibi nedenlere bağlı azalış ya da artışların) hangi vücut kompartmanından kaynaklandığını (vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, kemik kütlesi) gösteremez. Buna ek olarak, VKİ normal sınırlarda olan hastaların bir kısmında yağsız vücut kütlesinin azalmış olduğu gösterilmiştir (8, 42, 43). Çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalar beslenme durumunun değerlendirilmesinde tek başına VKİ kullanılması hâlinde yağsız vücut kütlesinde kayıp olan hastaların yaklaşık yarısının atlandığını bildirmektedir (8, 42).

Vücut kompozisyonu birçok farklı teknik yardımıyla değerlendirilebilir. Tüm vücut DEXA ölçümü (dual-energy X-ray absorptiometry), antropometrik ölçümler (deri kıvrım kalınlığı ölçümleri, orta kol çevresi ölçümleri), biyoelektrik impedans analizi, hava yer değiştirme pletismografisi, çift işaretli su ölçümü ve el kavrama kuvveti bu tekniklerden bazılarıdır (39). KF'li hastalarda kullanımı tam olarak valide edilmiş bir yöntem henüz yoktur. Yukarıda belirtilen her yöntemin kendine özgü artıları ve eksileri olmakla birlikte en yaygın sorunlar hesaplama için kullanılan denklemlerin sağlıklı popülasyondan elde edilmiş olması, KF'li hastalardan elde edilen verilerin kısıtlı olması, KF'e özgül eşik değerlerin net olarak belirlenmemiş olması, elde edilen verilerin tüm vücut kompartmanlarını doğru bir şekilde öngörmedeki yetersizliği, bazı metotların ulaşılabilir ve maliyet-etkin olmaması olarak sayılabilir (48). Bununla birlikte KF'li çocuklarda ve erişkinlerde vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde DEXA altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (33).

ESPEN-ESPGHAN-ECFS beslenme kılavuzunda KF'li tüm hastalarda yukarıda belirtilen metotlardan biri kullanılarak vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi önerilmiştir (39). Ancak, bu değerlendirmenin hangi endikasyonlarla, ne zaman ve ne sıklıkta yapılacağına dair bir yorum yapılmamıştır. Bu konudaki tek kesin öneri DEXA yöntemi kullanılarak kemik mineral dansitesinin (KMD'nin) değerlendirilmesiyle ilgilidir. KF'li tüm çocuklarda kemik mineral dansitesinin 8-10 yaşından itibaren DEXA ile değerlendirilmesi ve hastanın yaşına, önceki tarama sonuçlarına, risk faktörlerinin varlığına (düşük şiddette travma ile kırık hikayesi, yüksek doz kortikosteroid kullanımı, kötü beslenme durumu, uzun süreli fiziksel inaktivite gibi) göre 1-5 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir (39, 49). Academy of Nutrition and Dietetics ise mümkün ve endike olduğunda 8 yaşından büyük tüm hastalarda DEXA yöntemiyle KMD, vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesinin ölçülmesini önermekte, DEXA yapılamadığında orta kol çevresi ve tek nokta deri kıvrım kalınlığı ölçümleri ile beslenme odaklı fizik muayene yapılarak beslenme durumunun takip edilebileceği belirtilmektedir (33).

Kistik Fibrozisli çocuk ve erişkinlerde vücut kompozisyonu takibini rutin olarak önermeye yetecek kuvvetli kanıt henüz yoktur. Bununla birlikte beslenme patolojilerinin (malnütrisyon, kilo fazlalığı, obezite) varlığında, beslenme durumunun belirlenmesine yardımcı olmak için, beslenme hedefleri belirlemek ve yapılan beslenme müdahalelerinin sonuçlarını (vücut ağırlığındaki değişikliğin vücut yağ kütlesinden mi, yağsız vücut kütlesinden mi yoksa her ikisinden mi kaynaklandığını görmek için) değerlendirmek için ve akciğer nakli adayı olanlar dahil şiddetli akciğer hastalığı olanlarda vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi düşünülebilir.

Beslenme örüntüsünün değerlendirilmesi

Kistik Fibrozisli bir hastanın beslenme örüntüsünün ayrıntılı olarak sorgulanması kritik öneme sahiptir. Bu sayede hastanın yeterli ve dengeli beslenip beslenmediği açısından önemli bilgiler elde edilir. ESPEN-ESPGHAN-ECFS tarafından çocuklarda en az 3 ayda bir, erişkinlerde ise en az 6 ayda bir diyetin gözden geçirilmesi ve verilen diyet önerilerine uyulup uyulmadığının sorgulanması önerilmektedir (39). Bebeklik dönemi hızlı büyümenin olduğu kritik bir periyot olduğundan bu dönemde her poliklinik kontrolü sırasında (ilk 6 ay ayda bir, ikinci altı ay 2 ayda bir, ikinci yıl 3 ayda bir) antropometrik öl-

çümlerle birlikte bebeğin beslenmesinin de ayrıntılı olarak sorgulanması akılcıdır. Bebeklik dönemini takiben 3 ayda bir, adolesan ve erişkinlik döneminde ise hastanın beslenme ve klinik durumuna göre 6-12 ayda bir ayrıntılı diyet değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu amaçla 24 saatlik hatırlama yöntemi ile hastanın son 24 saat içindeki beslenmesi kalitatif olarak pratik bir şekilde değerlendirilebilir. Poliklinik kontrolüne gelmeden kaydedilecek 3 ila 5 günlük beslenme günlükleri, enerji ve besin ögelerinin (makronütrient ve mikronütrient) kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak tanır. Önceden belirlenmiş enerji ve makronütrient hedeflerine ulaşılıp ulaşılmadığı, beslenmenin çeşitliliği, öğünlerin hastanın yaşına ve gelişimine uygun olup olmadığı, öğünlerdeki yağ miktarının verilen pankreatik enzim replasman tedavisi ile uyumlu olup olmadığı kontrol edilir. Bunun dışında, öğün/ara öğün sayısı ve sıklığı, öğünlerin nasıl geçtiği, rahat ve keyifli bir beslenme ortamı olup olmadığı, beslenme güçlüğü olup olmadığı, beslenme ile ilgili karşılaşılan zorluklar (sosyoekonomik nedenlerle yeterli besinin sağlanmaması gibi), beslenme ile doğrudan ilgili inanış ve tutumlar (vejetaryanlık, veganlık gibi), önceki beslenme eğitim ve önerilerine uyulup uyulmadığı, oral veya enteral beslenme desteği önerilmişse uygun şekilde verilip verilmediği gibi bilgiler de mutlaka sorgulanmalıdır (33). Herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan hastalarda da diyet değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır. Hastane yatışı hastanın beslenme durumunun ayrıntılı olarak değerlendirilmesi için bir fırsattır. Ancak hastaneye yatışı gerektiren nedene bağlı olarak hastanın iştahının baskılanmış olabileceği, oral beslenmenin hastalık ve tetkikler nedeniyle zorlaşabileceği, hastanın hastane yemeklerini yemek istemeyebileceği ve bu nedenlerle hastanın oral alımının olağan tüketiminin altında saptanabileceği akılda tutulmalıdır. Hastane yatışı uzayan hastaların düzenli aralıklarla (örneğin haftalık) hem vücut ağırlıklarının hem de beslenme örüntülerinin değerlendirilmesi ihmal edilmemelidir.

Klinik durumun değerlendirilmesi

Beslenme durumu ile akciğer fonksiyonları arasındaki iki yönlü ilişki nedeniyle akciğer fonksiyonlarının (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar akım: FEV1) ve pulmoner alevlenmelerin rutin takibi önemlidir.

Ekzokrin pankreatik yetmezlik KF'li hastalarda görülen enerji kayıplarının başlıca nedeni olduğundan hastaların pankreatik yetmezlik açısından değerlendirilmesi gerekir (50). Tanı anında pankreas fonksiyonları yeterli olsa da zaman içinde ekzokrin pankreatik yetmezlik gelişebileceği akılda tutulmalıdır. KF hastalarının yaklaşık %60'ında doğumda ekzokrin pankreatik yetmezlik varken, bu oran ilk yılın sonunda %75-90'a yükselir (51). Hastalar bu açıdan klinik ve laboratuvar olarak monitörize edilmelidir. Yağ malabsorbsiyonu kliniği (kötü kokulu, yağlı, suyun üzerinde yüzen ve tuvaletin kenarlarına yapışan, soluk renkli, cıvık dışkılama, ishal, karında şişkinlik, dispepsi), kilo alımında azalma veya duraklama ve kilo kaybı gibi klinik bulgular yeni gelişen ekzokrin pankreatik yetmezliğin habercisi olabilir. Ekzokrin pankreatik yetmezliğin tanısında fekal elastaz ölçümü, gaytada kalitatif (steatokrit) ve kantitatif (3 günlük dışkıda yağ kaybı ölçümü) yağ tayini, yağ emilim katsayısının saptanması, sekretin stimulasyon testi gibi yöntemler kullanılabilse de klinik pratikte bu amaçla sıklıkla fekal elastaz ölçümü kullanılmaktadır (52). ESPEN-ESPGHAN-ECFS tanı anında pankreatik yetmezliği olmayan çocuklarda fekal elastaz ölçümü ile yıllık takip yapılmasını, yukarıda belirtilen klinik bulguların varlığında testin hemen tekrar edilmesini önermektedir (39). Pankreatik enzim replasman tedavisi kullanan hastalarda tedavinin önerilen doz ve şekilde kullanılıp kullanılmadığı, tedavi dozunun uygunluğu, hastanın tedaviye uyumu gibi faktörler mutlaka sorgulanmalıdır.

KF ilişkili diyabetes mellitus, KF ilişkili karaciğer hastalığı, KF ilişkili kemik hastalığı, renal sorunlar, sinüs hastalığı ve diğer gastrointestinal hastalıklar (çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi) beslenmeyle aralarında bulunan neden-sonuç ilişkileri nedeniyle akılda tutulmalıdır. KF ilişkili karaciğer hastalığının hastanın beslenme durumunu olumsuz etkileyerek malnütrisyona katkıda bulunduğu göz önüne alınarak hastanın bu açıdan da düzenli olarak değerlendirilmesi gerekir (53). Anormal fizik muayene bulguları (örneğin hepatomegali), sebat eden karaciğer enzim yüksekliği (12 aylık bir periyot içinde transaminazlarda ve GGT değerinde en az 3 ardışık ölçümde yükseklik saptanması ve karaciğer hastalığının

diğer olası nedenlerinin dışlanması) ve patolojik ultrasonografi bulgularından 2 tanesinin olması durumunda KF ilişkili karaciğer hastalığı düşünülmelidir (32). Bu açıdan hastalar en azından yıllık olarak fizik muayene, laboratuvar testleri ve ultrasonografi ile değerlendirilmelidir (39).

Enfeksiyon sıklığı, dispne, bulantı, kusma, iştahsızlık, erken doygunluk hissi, gastroözofageal reflü, ishal, kabızlık, karın ağrısı, dispepsi gibi oral alımı etkileyen semptomlar sorgulanmalıdır. Psikososyal sorunlar ve yaşam tarzı değişiklikleri açısından dikkatli olunmalıdır. Besin alımını ve ihtiyacını etkileyen ilaçlar (iştah artırıcılar, büyüme hormonu, insülin, CFTR modülatörleri), gastrointestinal sistemi doğrudan etkileyen ilaçlar (proton pompa inhibitörleri, anti-emetikler, laksatifler ve bazı antibiyotikler) ve hastalık için kullanılan tedaviler (yağda eriyen vitaminler, oral tuz, demir, çinko) her kontrolde gözden geçirilmelidir.

Kistik Fibrozisli hastaların beslenmesi

Beslenmenin düzenlenmesi KF tedavisinin köşe taşlarından biridir. Amaç, beslenme yetersizliklerinin gelişmesini engellemek, gelişmesi durumunda ise sorunu erken saptayıp gerekli müdahaleleri zamanında yaparak hastayı en kısa sürede optimum beslenme durumuna döndürmektir. Beslenmenin hastalığın gidişatı üzerindeki çarpıcı etkisi hakkındaki farkındalığın artırılması hastaların ve ebeveynlerin beslenmeyle ilişkili tedavi ve önerilere uyumunu artıracaktır.

Kistik Fibrozisli bebeklerin beslenmesi

Yenidoğan tarama programlarının uygulamaya geçirilmesinden sonra yenidoğan döneminde tanı alan hastaların sayısı artmıştır (54). Bebekler tanı anında klinik olarak iyi görünseler de ortaya çıkabilecek sorunlara erken müdahale edebilmek için yakın takip edilmelidirler (55). ESPEN-ESPGHAN-ECFS yeni tanı almış bebeklerin mümkünse sadece anne sütü ile beslenmesini önermektedir (39). KF'li bebeklerde, anne sütünün antropometrik ölçümler ve akciğer fonksiyonları üzerindeki etkisi hakkında kesin sonuçlara varmaya yetecek yeterli kanıt yoktur (56). Bununla birlikte, anne sütü ile beslenmenin daha iyi antropometrik ölçümler, daha yüksek FEV1 ve daha düşük intravenöz antibiyotik maruziyeti ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da vardır (57-60). Gerekli olduğunda (doğum kilosu z skorunu yakalamak ve yaşına göre normal büyümeyi sağlamak için) anne sütünün fortifikasyonu veya standart bebek formülası ile desteklemek düşünülebilir. Anne sütünün olmadığı ya da verilemediği durumlarda beslenmede standart bebek formülası tercih edilmelidir. Endikasyonu olmadıkça yüksek kalorili, orta zincirli yağ asitlerinden zengin veya hidrolize formülaların rutin kullanımı önerilmemektedir (39). Ancak, hastada rezeksiyona bağlı kısa bağırsak/bağırsak yetmezliği, kolestaz veya inek sütü protein alerjisi gibi klinik durumların varlığında özel formülalar kullanılabilir.

KF'li bebeklerde ek gıdaya geçiş sağlıklı yaşıtlarıyla aynı dönemde olmalıdır. Ek gıdaların kalori-yoğun olmasına dikkat edilmelidir. Yeni tanı almış bebeklerin ailelerine tanı anında ve ek gıdaya geçiş döneminde beslenme eğitimi verilmesi ve davranışsal yaklaşımlar açısından ayrıntılı bilgilendirme yapılması gereklidir (39). Küçük çocukların (süt ve oyun çocuklarının) beslenme davranışları, iştahları ve oral alımları günden güne hatta öğünden öğüne değişebilir. Buna ek olarak, "neofobi" olarak adlandırılan, yeni gıdaları denemede isteksizlik davranışı da bu yaş grubunda görülebilir. Beslenme ile ilgili bu özellikler tamamen normal olup KF'li çocuklarda da görülebilmektedir. Bunun sonucunda, hâli hazırda yeme davranışını negatif yönde etkileyen çok sayıda faktörle boğuşan KF'li çocuklarda öğün zamanları ebeveynlerle çatışma içinde geçebilmektedir. Bu durum uzun vadede yeme davranışı bozukluklarına ve beslenme yetersizliğine neden olabileceğinden düzeltilmelidir. KF'li küçük çocukların ebeveynlerinin, beslenme hedeflerine ulaşmada başarılı olmaları için davranışsal yaklaşımları içeren daha etkili öğün zamanı yönetimi stratejilerine ve beslenme danışmanlığına ihtiyacı vardır (61). Ebeveynler tarafından öğün sürelerinin sınırlandırılmasının (15-20 dakika) ve öğünler sırasında sözlü uyarılardan çok beslenmeyi teşvik edecek ve beslenme süresini kısaltacak fiziksel yönlendirmelerin (örneğin, kaşıkları yiyecekle doldurmak, yiyecekleri tabakta bir yığın hâlinde düzenlemek gibi) kullanılmasının faydalı olduğu bildirilmiştir (62). Davranışsal yaklaşımlar ile oral enerji alımında anlamlı artış sağlanabileceği gösterilmiştir (63). 2020 yılında güncellenen NHS (Royal Brompton &

Harefield NHS Foundation Trust) kılavuzunda ailelere önerilebilecek bazı davranışsal yaklaşım stratejileri aşağıdaki gibi özetlenmiştir (64):

- Yetişkinler ve diğer aile üyeleri sağlıklı ve keyifli beslenme açısından örnek oluşturmalı (aile olarak veya akranlar/arkadaşlar ile yemek yiyerek sosyalleşmek gibi).
- Çocuğun beslenmesi ile ilgilenen tüm yetişkinler tutarlı bir yaklaşım sergilemeli.
- Rahat ve keyifli bir beslenme ortamı yaratılmalı (televizyon gibi dikkat dağıtıcı faktörleri ortadan kaldırmak gibi).
- Çocuğun yaşına uygun porsiyonlar sunulmalı ve isterse tekrar verilmeli.
- Yemesi için nazikçe cesaretlendirilmeli ve iyi davranışları için olumlu geri bildirim verilmeli.
- Kabul edilemez beslenme davranışları görmezden gelmeye çalışılmalı.
- Çocuğun yaşına ve yaşam tarzına uygun şekilde yapılandırılmış bir öğün ve atıştırmalık kalıbı oluşturulmalı.
- Yemek zamanları maksimum 30 dakika ile sınırlandırılmalı. Atıştırmalık zamanlarından mini öğünler olarak yararlanılabilir.
- Çocukların öğünlere aktif katılımı sağlanmalı ("*messy play*", kendi kendine beslenme ve öğünün hazırlanmasına basit şekilde katılım gibi).
- Ek gıdaları bebek gelişimsel olarak hazır olduğunda 4-6 aylıkken başlanmalı, sevmediğine karar verene kadar gıda ile tekrarlayan karşılaştırmalar (10-15 kere) yapılmalı, yeni gıdalar almakta olduklarının yanında sunulmalı.

Enerji ve makronütrientler

Büyüme ve kilo alma hedeflerine ulaşmak ve malnütrisyonu önlemek adına yüksek enerjili ve yağ içeriği yüksek diyetle beslenme KF'li hastaların beslenmesinde odak noktası olagelmiştir. Bununla birlikte yenidoğan tarama programları ile erken tanı konulmaya başlanması, geçen zaman içinde KF'li hastaların beslenme durumlarında gözle görülür iyileşme olması, KF'li hastalarda fazla kiloluluk ve obezite insidansının giderek artması, yağsız vücut kütlesi kaybı ve esansiyel yağ asidi eksiklikleri gibi sorunlar mevcut beslenme önerilerinin tekrar gözden geçirilmesini gerektirmiştir.

KF'li hastaların doku (özellikle de kas dokusu) kaybına uğramamaları, kilo almaları ve normal büyümelerini devam ettirebilmeleri için pozitif enerji dengesi içinde olmaları gerekmektedir. KF'li bebekler, çocuklar ve erişkinler için önerilen günlük enerji alımı, sağlıklı yaşıtlarına önerilen günlük enerjinin %110-200'ü kadardır (39, 65) (Tablo 3). Burada en temel amaç beslenme ve büyüme hedeflerini karşılarken malnütrisyondan ve fazla kiloluluk/obeziteden kaçınacak şekilde yüksek enerjili beslenme sağlamaktır. Bununla birlikte günlük enerji ihtiyacını etkileyebilecek birçok faktör olduğu da unutulmamalıdır. Bir hasta için enerji hedeflerini belirlerken şu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır: beslenme durumu, gün-

Tablo 3: KF'li bebekler, çocuklar ve erişkinler için önerilen günlük enerji alımı

Yaş	Enerji hedefi	Klinik hedef
<2 yaş bebekler ve çocuklar	Aynı yaştaki sağlıklı bebek ve çocukların enerji ihtiyacı X 1,1-2	Yaşa göre normal vücut ağırlığı ve boy persentillerini sağlayacak şekilde düzenlenmeli
2-18 yaş çocuklar ve adölesanlar	Aynı yaştaki sağlıklı çocuk ve adölesanların enerji ihtiyacı X 1,1-2	Hedef VKİ persentillerini sağlayacak şekilde düzenlenmeli
>18 yaş erişkinler	Aynı yaştaki sağlıklı erişkinlerin enerji ihtiyacı X 1,1-2	Hedef VKİ değerlerini sağlayacak şekilde düzenlenmeli

lük enerji alımı, büyüme örüntüsü, klinik performans (akciğer fonksiyonları dahil), ekzokrin pankreatik fonksiyon, fizik aktivite seviyesi, hamilelik ve laktasyon gibi ihtiyacı artıran durumlar, akciğer nakli sonrası enerji gereksiniminde görülebilecek olası değişiklikler (66).

KF'li hastalarda günlük enerji ihtiyacının öngörülmesinde kullanılabilecek bir diğer yöntem de belirli formüllerin ve katsayıların kullanılarak hesaplama yapılmasıdır. Bu yöntemle, DSÖ denklemleri üzerinden hastanın yaşına göre bazal metabolik hızı hesaplandıktan sonra, elde edilen sonucun hastanın fiziksel aktivite durumuna, akciğer hastalığının şiddetine ve yağ emilim derecesine (pankreatik yetmezlik durumuna) göre belirlenmiş katsayılar ile çarpılmasıyla günlük enerji ihtiyacı belirlenebilir (67). Ancak bu yaklaşım rutin olarak önerilmemektedir. Günlük enerji hedefleri makronütrientler açısından dengeli bir diyetle karşılanmalıdır. Mevcut öneriler çocuklarda günlük enerjinin %40-5).'inin karbonhidratlardan, %35-40'ının yağlardan ve %15-20'sinin proteinlerden geleceği şekilde karşılanmasını önermektedir (39, 65). Fazla kiloluluk ve obeziteden korunmak ve normal vücut ağırlığını korurken yağsız vücut kütlesi kaybını engellemek için yağ ve protein içeriği açısından dengeli bir beslenme sağlamak akılcıdır.

Mineraller

KF'li hastalar belirli minerallerin eksikliği açısından risk altındadır. Klinik olarak önemi olan bu mineraller sodyum, kalsiyum, magnezyum, demir ve çinkodur.

Sodyum

Terlemeyle aşırı tuz kaybı yaştan bağımsız olarak KF'li tüm hastalarda sodyum eksikliğine neden olabilir (30). Sıcak iklim koşulları, vücut sıcaklığında artış, solunum sayısında artış, egzersiz, hastalık dönemlerinde azalan iştah ve oral alım, ishal, kusma ya da artmış ostomi debisine bağlı sıvı kayıpları bu hastalardaki hiponatremi riskini artırır (Tablo 4). Özellikle bebek ve küçük çocuklarda sodyum eksikliği riskini artıran bir diğer faktör de anne sütünün (<6,5 mMol/L, 15 mg/100 mL), standart bebek mamalarının (7-10 mMol/L, 17-24 mg/100 mL) ve ilk başlanan ek gıdaların tuz içeriğinin görece düşük olmasıdır (64, 68). Buna ek olarak bu yaş grubundaki hızlı büyüme nedeniyle artmış gereksinim ve geniş vücut yüzey alanları nedeniyle özellikle sıcak ve nemli ortamlarda artmış deri kayıpları riski daha da artırmaktadır (30, 69). Sodyum eksikliği kendini bulantı/kusma, kas güçsüzlüğü ve kas krampları, yorgunluk, baş ağrısı, konfüzyon, letarji, deri üstünde tuz kristalleri, balgam çıkarmada güçlük ve kabızlık gibi belirti ve bulgularla gösterebilir ve özellikle bebeklerde büyüme geriliğine neden olabilir (66).

ESPEN-ESPGHAN-ECFS hastanın yaşına ve klinik durumuna göre rutin sodyum desteği verilmesini önermektedir (39) (Tablo 4). 2017 yılında yayınlanan Avustralya ve Yeni Zelanda kılavuzları bebekler, çocuklar ve adolesanlar/erişkinler için günlük sodyum gereksinimini sırasıyla, 500-1000 mg, 1000-4000 mg ve 6000 mg olarak önermektedir (65). Hesaplamalar için kolaylık sağlaması açısından 1 mMol sodyumun yaklaşık 58 mg tuzda (sodyum klorür, NaCl) bulunduğu ve 1 çay kaşığı sofra tuzunda yaklaşık 100 mMol sodyum bulunduğu akılda tutulmalıdır. Ayrıca, mMol değerini mg'a çevirmek için sodyum, klor ve sodyum klorürün mMol değerlerini sırasıyla bunların moleküler ağırlıkları olan 23, 35 ve 58 ile çarpmak gerekir.

Tablo 4: KF hastalarında önerilen günlük sodyum desteği

Yaş	Sodyum takviyesi	Pratik noktalar
Anne sütü ile beslenen 0-6 ay bebekler	1-2 mMol/kg/gün	Küçük porsiyonlara bölerek, su veya anne sütü içinde seyrelterek
Risk altındaki bebekler	4 mMol/kg/gün'e kadar	Sıcak hava/iklim, ateş, takipne, ishal, kusma, artmış ostomi debisi durumlarında
Daha büyük çocuklar ve erişkinler	Besinlere tuz eklenmesi Tuzlu besinlerin tüketilmesi Kapsül, tablet veya vial formunda verilebilir.	Terlemeyi artıracak durumlarda (egzersiz/spor, ateş, sıcak hava/iklim)

Tuz desteği, anne sütü ile beslenen bebeklerde sağlımış anne sütüyle seyreltilerek verilebileceği gibi az miktarda tuz temiz bir parmak ucu ile alınarak emzirme öncesi bebeğin tuzu emmesi sağlanabilir. Günlük tuz desteği bu şekilde emzirme dönemlerine bölünerek verilebilir. Formüla ile beslenen bebeklerde ise günlük doz biberon beslenmelerine bölünebilir. Eğer tuz su ile dilüe edilip küçük dozlar hâlinde gün içinde verilecekse kusmayı tetiklememek için beslenme öncesi verilmesi daha uygun olacaktır. Daha büyük çocuk, adölesan ve erişkinlerde yemeklere ekstra tuz eklenmesi ve tuzlu gıdaların tüketilmesi önerilebilir. Bu yaş grubunda ihtiyaç halinde, eğer ulaşılabilir ise, kapsül, tablet veya küçük şişe (vial) hâlinde tuz preparatları önerilebilir (66).

KF'li bir hastanın günlük sodyum ihtiyacını değerlendirirken yukarıda belirtilen risk faktörlerine göre hastanın ihtiyacının değiştiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu klinik değerlendirmeye ek olarak spot idrar sodyumu, fraksiyone sodyum ekskresyonu ve idrar sodyum/kreatinin oranı hastanın sodyum desteği ihtiyacını değerlendirmek için kullanılabilir (70). Serum sodyumu, tek başına, total vücut sodyumunu değerlendirmede yeterli değildir. Spot idrardaki sodyum değerinin >10 mMol/L veya daha güvenilir olarak fraksiyone sodyum ekskresyonunun %0,5-1,5; idrar sodyum/kreatinin oranının ise 17-52 mMol/mMol aralığında tutulması önerilmektedir (39).

Kalsiyum

Diyetle kalsiyum alımının yetersiz olması, intestinal kalsiyum emiliminin bozulması (yağ malabsorbsiyonuna bağlı gelişen sabunlaşma yoluyla), vitamin D eksikliği (kalsiyum emiliminin azalması), endojen fekal kalsiyum kaybı, yüksek protein ve sodyum alımına bağlı üriner kalsiyum atılımının artması ve ilaçlar (proton pompa inhibitörleri, kortikosteroidler, kalsiyumla emilim düzeyinde etkileşen ilaçlar) KF hastalarında kalsiyum eksikliğine katkıda bulunan faktörlerdir (66). Kalsiyum kemik metabolizmasındaki önemine ek olarak kardiyak ve nöromüsküler fonksiyonlarda da rol alır. Kalsiyum eksikliği fizyolojik yolaklar üzerinden kemik rezorbsiyonuna yol açarak kemik mineral dansitesinde kayba, osteopeni, osteoporoz ve kırık riskinde artışa neden olmaktadır. Hastaların günlük olarak, en azından aynı yaştaki sağlıklı poplülasyon için önerilen düzeylerde kalsiyum almaları önemlidir (71) (Tablo 5). Ayrıca, D vitamini desteğinin düzenli kullanılıp kullanılmadığı, yeterli ve güvenli güneş ışığı maruziyetinin sağlanıp sağlanmadığı sorgulanmalı; pankreatik enzim replasman tedavisinin yeterli olduğundan ve doğru kullanıldığından emin olunmalıdır. Hastanın günlük kalsiyum alımının en azından yıllık olarak diyet günlüğü yoluyla değerlendirilmesi önerilmektedir (49). Yeterli kalsiyum almadığı saptanan hastaların diyeti günlük ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde düzenlenmeli, süt ve süt ürünleri gibi kalsiyumdan zengin besinler diyete eklenmelidir. Hedeflenen kalsiyum tüketimine ulaşılamaması hâlinde oral kalsiyum desteği verilmesi planlanabilir. Klinik değerlendirmeye ek olarak vitamin D düzeyinin, serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeylerinin ve genel olarak hastanın kemik sağlığının değerlendirilmesi de hastadaki kalsiyum homeostazını daha ayrıntılı değerlendirmek açısından değerlidir.

Tablo 5: Sağlıklı bireyler için önerilen günlük kalsiyum tüketimi

Yaş	Önerilen günlük tüketim (mg)
0-6 ay	200
7-11 ay	280
1-3 yaş	450
4-10 yaş	800
11-17 yaş	1150
18-25 yaş	1000
<25 yaş	950

Demir

Demir eksikliği KF hastalarında sık görülür. KF'li çocuklardaki prevalansı %10 civarında iken erişkinlerin yarısından fazlasında saptanabildiği bildirilmiştir (72, 73). Demir eksikliğinin başlıca nedenleri diyetle yetersiz alım, kronik inflamasyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar, malabsorbsiyon, gastrointestinal komorbiditeler (ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, gastroözofageal reflü gibi), kronik kan kaybı (hemoptizi) olarak sayılabilir (66).

KF hastalarında mutlak demir eksikliğine bağlı demir eksikliği anemisi görülebildiği gibi kronik inflamasyona ikincil gelişen demir depoları yeterli olmasına rağmen

demirin kullanımındaki bozukluğun anemiye yol açtığı, kronik hastalık anemisi de görülebilir (64). Demir eksikliğinin, KF hastalarında kötü akciğer fonksiyonlarıyla ilişkisini bildiren yayınlar da vardır (72, 74). Bu nedenle, ESPEN-ESPGHAN-ECFS hastaların yıllık olarak serum demir parametreleri ile değerlendirilmesini ve demir eksikliği saptandığı takdirde demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi arasında ayırıcı tanı yapılmasını önermektedir (39). Kronik hastalık anemisi varlığında altta yatan inflamasyonun düzeltilmesi ilk basamaktır. Bundan sonra demir eksikliği sebat ediyorsa ya da anemi mutlak demir eksikliğine bağlıysa demir tedavisi verilmelidir. Hastanın diyeti de demir içeriği açısından gözden geçirilmeli ve demirden zengin beslenme önerilmelidir. Vitamin C içeriği yüksek gıdaların demir emilimini artırdığı, kalsiyumdan zengin gıdaların, fitatların ve taninlerin demir emilimini azaltabildikleri unutulmamalıdır.

Çinko

Çinko, büyüme ve gelişme, bağışıklık, duyusal fonksiyonlar, protein ve DNA sentezi, yara iyileşmesi, antioksidan koruma ve membranların stabilizasyonu gibi birçok biyolojik fonksiyonda rol alan bir mineraldir (66). Hızlı büyüme dönemlerinde (bebeklik ve ergenlik), gebelik ve laktasyonda çinko ihtiyacı artar. Ekzokrin pankreatik yetmezlik, malabsorbsiyon, steatore, kronik inflamasyon ve artmış oksidatif stres, kronik karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, diyabet ve protein enerji malnütrisyonu gibi nedenler KF hastalarında çinko eksikliği riskini artırır (75). Vejetaryen beslenme ve 6 aydan sonra sadece anne sütü ile beslenmeye devam edilmesi de çinko eksikliğine yatkınlık yaratır (76).

Bir hastanın çinko durumunu doğru bir şekilde değerlendirmek için kullanılan evrensel kabul görmüş bir ölçüm yoktur. Serum çinko seviyesi bu açıdan sıklıkla kullanılmakla birlikte özellikle hafif eksiklikleri saptamada yetersizdir ve normal bulunabilir. Ayrıca stres, travma, inflamasyon/enfeksiyon, hipoalbüminemi, açlık durumu, gün içinde ölçümün yapıldığı zaman ve vitamin A eksikliği gibi durumlar serum çinko seviyesi ölçümlerini etkiler. Bu nedenlerle KF'li bir hastayı çinko durumu açısından değerlendirirken biyokimyasal ölçümlere ek olarak diyet ve klinik bulguların da göz önüne alınması önerilmektedir. Çinko eksikliği büyüme geriliği, enfeksiyonlara yatkınlık, yara iyileşmesinde gecikme, pubertede gecikme, anoreksi, tat duyusunda azalma, göz problemleri, tedaviye dirençli vitamin A eksikliği ve ishal gibi klinik bulgulara yol açabilir (66).

Günümüzde KF hastalarında rutin çinko desteği verilmesi için yeterli kanıt yoktur. Ancak çinko eksikliği açısından risk altında olan (yukarıda bahsedilen klinik bulguları olan) hastalarda 6 ay süre ile çinko desteği verilmesi önerilmektedir (39). Bebek ve 2 yaşın altındaki çocuklarda 1 mg/kg/gün (maksimum 15 mg/gün), 2-18 yaş arasındaki çocuk ve adölesanlarda 15 mg/gün, 18 yaş üzerindeki erişkinlerde ise 25 mg/gün çinko desteği verilebilir (39). Daha iyi tolere edilebilmesi açısından çinko desteğinin bölünmüş dozlarda verilmesi önerilmektedir.

KF'li hastalarda selenyum, glutatyon, hindistan cevizi yağı, bitkisel takviyeler (sarımsak, zerdeçal ve ginseng gibi), esansiyel yağ asitleri ve probiyotiklerin hastaların beslenme durumunu iyileştirmek amacıyla rutin kullanımlarını önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Yağda eriyen vitaminler

Yağda eriyen vitaminler vitamin A, D, E ve K'dır. KF hastaları özellikle de ekzokrin pankreatik yetmezliği olanlar yağda eriyen vitamin eksiklikleri açısından risk altındadır ve bu gruptaki çocukların %10-35'inde eksiklik görülebilir (77). Pankreatik yetmezliğe bağlı malabsorbsiyon dışında diyetle alımın yetersiz olması, vitamin destek tedavisine uyumsuzluk, klinik durumda bozulma, safra asit eksikliği, pankreatik enzim replasman tedavisinin yetersiz olması ya da tedaviye uyumsuzluk, ihtiyacın artması, biyoyararlanımın azalması, kronik karaciğer hastalığı, bağırsak rezeksiyonu gibi faktörler de yağda eriyen vitamin eksikliğine katkıda bulunur (66). Pankreatik yetmezliği olmayan KF hastalarının da yağda eriyen vitamin eksiklikleri açısından risk altında olduğu da unutulmamalıdır (78).

Amaç, suboptimal serum seviyelerini uygun şekilde destekleyerek normal serum seviyeleri sağlamak ve eksikliğe bağlı klinik bulgularının ortaya çıkmasını önlemektir.

Tablo 6: KF hastalarında öngörülen günlük yağda eriyen vitamin gereksinimi

Yaş	Günlük vitamin gereksinimi			
	A (IU)	E (IU)	D (IU)	K1 (mg)
0–12 ay bebekler	1500-2000	40-80	400-1000	0,3-1
Küçük çocuklar	1500-5000	50-150	800-2000	1-10
Büyük çocuklar	2500-5000	150-300	800-4000	1-10
Adölesanlar ve erişkinler	2500-5000	150-500	800-4000	1-10

Tüm KF'li hastalarda serum yağda eriyen vitamin düzeylerinin en azında yıllık olarak düzenli takip edilmesi önerilmektedir (33, 39, 66). Yağda eriyen vitamin destekleri biyoyararlanımı artırmak için yağlı yiyeceklerle ve pankreatik enzim replasman tedavisiyle birlikte alınmalıdır. Optimal tedaviye rağmen biyokimyasal eksiklik saptandığında doz artışı düşünülmeden önce tedavi uyumu, vitamin desteğinin önerilen şekilde kullanılıp kullanılmadığı ve malabsorbsiyon varlığı değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım olası intoksikasyonları önlemek açısından önemlidir. KF hastalarında öngörülen günlük yağda eriyen vitamin gereksinimi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Vitamin A

Vitamin A'nın görme, immünite, epitelyal hücre bütünlüğü, akciğer fonksiyonları, büyüme ve kemik sağlığı üzerinde önemli etkileri vardır. Yenidoğan taraması ile tanı almış bebeklerin yarısında tanı anında suboptimal vitamin A düzeyleri bildirilmiştir (79). Çocuk ve erişkinlerin de %45'ine kadarında subklinik vitamin A eksikliği görülebilir (77, 80, 81). KF'li hastalarda düşük vitamin A düzeylerinin daha kötü klinik durum, bozulmuş akciğer fonksiyonları ve artmış pulmoner alevlenmeler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (81-85). İleri evre karaciğer hastalığı, malnütrisyon ve çinko eksikliği durumlarında azalmış retinol bağlayıcı protein seviyelerine bağlı olarak karaciğerdeki depoların mobilizasyonunun bozulması düşük serum vitamin seviyelerine katkıda bulunur. Klinik bulgu veren (gece körlüğü, kseroftalmi, bitot lekeleri, non-spesifik deri bulguları, bağışıklık sistemi sorunları, iştahsızlık gibi) vitamin A eksikliği nadirdir. Yine nadir olmakla birlikte özellikle suda eriyen vitamin A formlarının kullanılmasıyla birlikte toksisite riski de söz konusudur. Vitamin A toksisitesinin hepatik fibrozis, kemik mineral dansitesinde azalma ve kırık riskinde artış gibi zararlı etkilerinden korunmak için vitamin A desteği planlanırken diyetle alınan vitamin miktarı göz önünde bulundurulmalıdır (86).

Hastaların vitamin A durumu serum retinol düzeyleri ile takip edilebilir. Serum retinol düzeylerini, ölçümü yapan laboratuvar tarafından sağlıklı popülasyon için belirlenmiş normal aralıkta tutmak hedeflenmelidir (39, 86). Retinol negatif akut faz reaktanı olduğundan ölçümün pulmoner alevlenmeler sırasında yapılmaması, hasta klinik olarak stabilken yapılması daha doğru sonuç verecektir. Beslenme ölçüm sonucunu etkilediğinden açlık ölçümü yapılması tercih edilmelidir. Vitamin A düzeyleri en azından yıllık takip edilmelidir (33, 39). Doz değişimi sonrası 3-6 ay içinde düzey değerlendirmesi yapılması önerilmektedir (39).

ESPEN-ESPGHAN-ECFS retinol ile tedaviye düşük dozda başlanmasını ve serum düzeylerinin takibini yaparak, normal aralıklarda serum düzeyi sağlayacak şekilde doz artışı yapılmasını önermektedir (39). Diğer bir alternatif ise vitamin A prekürsörü olan beta karotendir. Beta karoten toksisite açısından retinole göre daha güvenli olabilir (87). ESPEN-ESPGHAN-ECFS, 6-18 yaş aralığındaki çocuklarda 12 hafta boyunca 1 mg/kg/gün (maksimum 50 mg/gün) beta karoten tedavisini takiben maksimum 10 mg/gün olacak şekilde idameye geçilmesini önermektedir (39).

Çinko retinol bağlayıcı proteinin hepatik sentezi için gereklidir. Çinko eksikliği serum retinol bağlayıcı protein ve retinol düzeylerinde düşmeye neden olabilir. Çinko ve vitamin A arasındaki bu yakın ilişkiden ötürü çinko eksikliği riski olanlarda ya da önerilen maksimum dozda vitamin A desteğine dirençli vitamin A eksikliği olanlarda çinko desteği verilmesi denenebilir (88). Serum retinol bağlayıcı protein düzeyinin düşük olduğu ileri evre karaciğer hastalığı olan KF hastalarında yüksek doz retinol desteği verilirken hipervitaminoz ve hepatotoksisite riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda vitamin A

desteğinin azaltılması ya da beta karoten şeklinde verilmesi düşünülebilir (39, 66).

Vitamin A eksikliği ve toksisitesinin her ikisi de teratojenik olduğundan KF hastaları gebelik öncesi ve sırasında vitamin A durumları açısından yakın takip edilmelidir. Vitamin A alımının ve serum retinol düzeylerinin konsepsiyon öncesinde değerlendirilmesi, serum retinol seviyesinin normal aralıklarda tutulması ve günlük vitamin A alımının 10.000 IU/gün dozunun altında tutulması önerilmektedir. ESPEN-ESPGHAN-ECFS, düşük serum seviyeleri varlığında vitamin A desteğinin anne ve bebek açısından yararlarının ve risklerinin değerlendirilerek karar verilmesini önermektedir (39).

Vitamin D

Vitamin D bağırsaktan kalsiyum emiliminden sorumludur ve bu yolla kemik sağlığının korunmasında rol alır. Buna ek olarak, solunum kaslarının fonksiyonu, akciğer fonksiyonları, pulmoner alevlenmeler, inflamasyon, bakteriyel kolonizasyon, depresyon ve KF ilişkili diyabetes mellitus gelişmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (89-96). Yenidoğan taramasında tanı alan bebeklerin yaklaşık dörtte birinde, daha büyük çocukların ve genç erişkinlerin ise %90'ından fazlasında suboptimal 25-hidroksi vitamin D seviyeleri bildirilmiştir (97, 98).

Vitamin D esas olarak güneş maruziyeti ile deride sentezlenir. Vitamin D eksikliği için risk oluşturan genel durumlara (koyu deri rengi, örtünme, vitamin D eksikliği ya da riski olan anne tarafından sadece anne sütü ile beslenme, kapalı ortamlarda çalışma, coğrafik konum, güneş yağı kullanımı gibi) ek olarak KFli hastalarda malabsorbsiyon, tedaviye uyumsuzluk, azalmış fizik aktivite ve hastane yatışları nedeniyle azalmış güneş ışığı maruziyeti, hepatik hidroksilasyonun bozulması, düşük vitamin D bağlayıcı protein seviyeleri, rifampisin ve kortikosteroidler gibi vitamin D metabolizmasını etkileyen tedavilerin kullanımı eksiklik riskine katkıda bulunur.

Vitamin D durumunu en iyi yansıtan parametre serum 25-hidroksi vitamin D düzeyidir (99). KF hastalarında optimal 25-hidroksi vitamin D düzeyinin ne olması gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. US Cystic Fibrosis Foundation kemik sağlığı üzerindeki etkileri nedeniyle 30 ng/mL'yi sınır olarak belirlerken, the European Cystic Fibrosis Bone Mineralisation ve ESPEN-ESPGHAN-ECFS kılavuzları 25-hidroksi vitamin D'nin 20 ng/mL üzerinde tutulacak şekilde desteklenmesini önermektedir (39, 49, 99). Vitamin D düzeyleri en azından yıllık takip edilmeli, ölçüm mümkünse kış ayları sonunda ya da bahar ayları başında yapılmalıdır. Doz değişimi sonrası 3-6 ay içinde düzey değerlendirmesi yapılması önerilmektedir (39, 99). Vitamin D takviyesi için kolekalsiferol (D_3) tercih edilmelidir. Takviye dozu belirlenirken hastanın diyetle vitamin D alımı ve güneş ışığı maruziyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Rutin takviye dozuyla ilgili yeterli veri olmamakla birlikte ESPEN-ESPGHAN-ECFS, eksiklik gelişmesini engellemek için, bebeklerde 400 IU/gün D_3 (1000 IU/gün'e kadar artırılabilir), diğer yaş gruplarında 800 IU/gün D_3 (1-10 yaş arası çocuklarda 2000 IU/gün'e, daha büyük çocuk ve erişkinlerde 4000 IU/gün'e kadar artırılabilir) ile desteklenmeye başlanmasını ve hedef serum düzeyine göre idame dozunun düzenlenmesini önermektedir (39). ESPEN-ESPGHAN-ECFS ayrıca, gebe hastaların ek olarak 600 IU/gün vitamin D takviyesi almasını önermektedir (39).

Vitamin E

Alfa-tokoferol vitamin E'nin biyolojik olarak en aktif formu olup antioksidan görevi görür. Bu özelliği sayesinde çoklu doymamış yağ asitlerini oksidatif stresten koruyarak hücresel membranların devamlılığını sağlar (87). Vitamin E düşüklüğü yeni tanı almış bebeklerin %45'ine kadarında, çocuk ve erişkinlerin ise %15-55'inde bildirilmiştir (66). KF hastalarında genel olarak yağda eriyen vitamin eksikliklerine yol açan etkenlerin haricinde bu hastalardaki artmış oksidatif stres (kronik solunum yolu inflamasyonu ve kronik/tekrarlayan enfeksiyonlar) ve antioksidan gerekliliği vitamin E eksikliğine katkıda bulunur (100). Klinik bulgu veren eksiklik nadir görülmekle birlikte hemolitik anemi, periferik nöropati, ataksi, retinal ve bilişsel sorunlar görülebilir (66).

Serum alfa-tokoferol düzeyinin ölçümü hastaların vitamin E durumunu belirlemede en sık kullanılan yöntemdir. ESPEN-ESPGHAN-ECFS, KF hastalarında, se-

rum alfa-tokoferol seviyesini normal sınırlarda tutacak şekilde rutin suplementasyon yapılmasını önermektedir (39). Hastaların vitamin E durumu en azından yıllık takip edilmesi ve doz değişimi sonrası 3-6 ay içinde düzey değerlendirmesi yapılması önerilmektedir (33, 39). Serum alfa-tokoferol düzeylerinin lipit seviyelerinden etkilenmesi nedeniyle (kanda lipoproteinlere bağlı taşınır) açlık örneklerinde alfa-tokoferol/total lipit, alfa-tokoferol/kolesterol veya alfa-tokoferol/çoklu doymamış yağ asitleri oranlarının kullanılmasının vitamin E durumunu değerlendirmede daha doğru sonuç verebileceği öne sürülmüştür (39, 87, 101). KF hastalarında serum alfa-tokoferol/kolesterol oranı için 5,4 mg/g değeri alt sınır olarak önerilmiştir (102). Bu yöntemlerin ulaşılabilir olduğunda kullanılması önerilmekle birlikte rutin kullanımlarına yönelik kesin öneriler henüz yoktur.

Vitamin K

Vitamin K belirli pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX, X) ve osteokalsin gibi kemik ilişkili proteinlerin aktivasyonundan sorumludur ve eksikliği kanamaya yatkınlık ve kemik mineral dansitesinde kayıp ile ilişkilidir (87, 103-106). Daha önce bahsedilen genel risk faktörlerine ek olarak kronik antibiyotik kullanımı, malnütrisyon ve ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma gibi KF hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülen klinik durumların bağırsak florası tarafından vitamin K sentezini azaltarak eksikliğine katkıda bulunabileceği, aşırı vitamin E'nin vitamin K emilimini ve/veya fonksiyonlarını antagonize edebileceği bildirilmiştir (66). Sadece anne sütü ile beslenen KF'li bebeklerin anne sütünün vitamin K'dan fakir olması nedeniyle eksiklik açısından risk altında oldukları unutulmamalıdır.

Vitamin K durumunu değerlendirmek ve takip etmek için kullanılan, genel kabul görmüş ve rutin kullanıma girmiş bir biyokimyasal test henüz yoktur. Serum vitamin K düzeyinin ölçülmesi güvenilir sonuçlar vermez. Günümüzde esas olarak araştırma amaçlı kullanılan PIVKA-II ("protein induced by vitamin K absence") ve uc-OC ("undercarboxylated ostecalcin") ölçümleri vitamin K durumunun daha doğru değerlendirilmesini sağlar (66). Klinik pratikte bu amaçla sıklıkla kullanılan protrombin zamanı ölçümünün vitamin K eksikliği açısından duyarlı bir belirteç olmadığı ve uzamış değerlerin şiddetli vitamin K eksikliğiyle birlikte olduğu akılda tutulmalıdır (49).

ESPEN-ESPGHAN-ECFS, rutin takviyenin vitamin K_1 (fitomenadion) ile yapılmasını ve bebeklerde (<12 ay) 0,3-1 mg/gün; daha büyük çocuk ve erişkinlerde ise yaşa ve risk durumuna göre 1-10 mg/gün takviye yapılmasını önermektedir (39). Vitamin K metabolizması hızlı ve depoları sınırlı olduğundan takviyenin günlük yapılması daha uygundur. Kronik antibiyotik kullanımı, KF ilişkili karaciğer hastalığı ve intestinal rezeksiyonu olan KF hastalarına daha yüksek dozda suplementasyon yapılması gerekebilir (107).

Suda eriyen vitaminler

Komplike olmamış KF hastalarında eksiklikleri nadir görülür. ESPEN-ESPGHAN-ECFS önerileri Tablo 7'de özetlenmiştir (39).

Tablo 7: KF hastalarında suda eriyen vitamin desteği gereken klinik durumlar

Vitamin	Takviye gerektiren durum
Folik asit	• Gebelik planlayan kadınlara prekonsepsiyonel dönemde ve ilk trimester boyunca • 400 mcg/gün, ağızdan
B_{12} vitamini	• Mekonyum ileusu nedeniyle terminal ileumu içine alan geniş intestinal rezeksiyon yapılan bebeklerde ve çocuklarda • Yaşam boyu takviye gerekebilir. Tedavi dozu hastanın yaşına ve kilosuna göre belirlenir. İntramusküler tedavi verilmelidir.
C vitamini	• Vitamin C'den zengin besinlerin diyetle yeterli miktarda alınamadığı düşünülüyorsa ve diyet modifikasyonu ile hedeflenen alıma ulaşılamadıysa

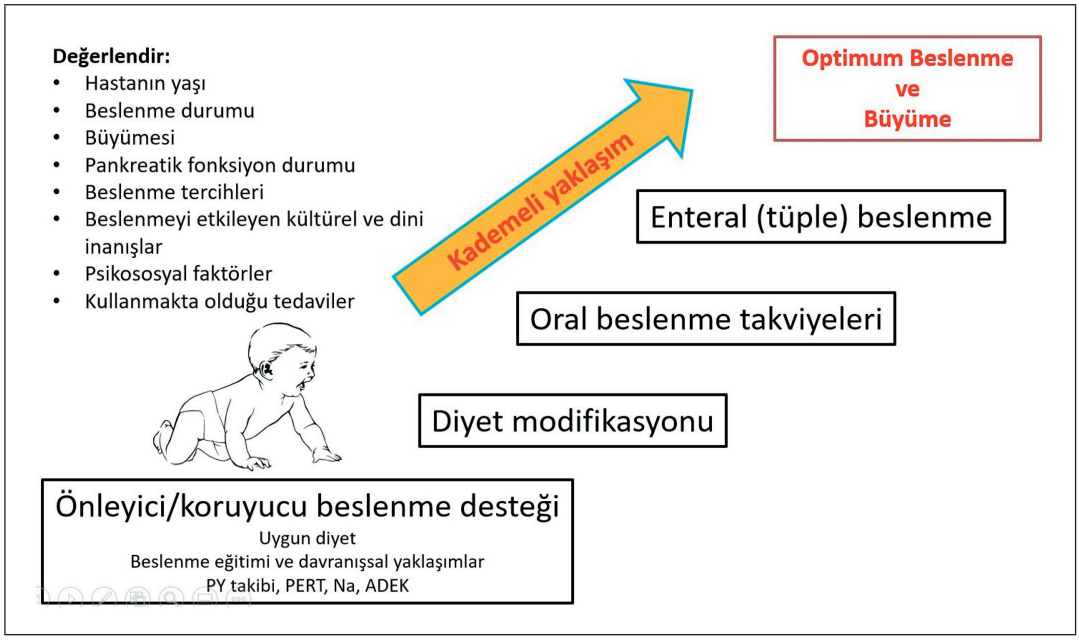
Kistik Fibroziste beslenme yönetimi

Kistik Fibrozisli hastalarda sıklıkla karşılaşılan sorun beslenme yetersizliği ve malnütrisyon olmakla birlikte günümüzde fazla kiloluluk ve obezite de KF'li çocuk ve erişkinlerde görülme sıklığı artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (65). Bu bölümde KF'li hastalarda karşılaşılan beslenme sorunlarına yaklaşım önerileri özetlenecektir.

Beslenme yetersizliği ve malnütrisyon

Kistik Fibrozis tedavisindeki, akciğer bakımındaki ve beslenme yönetimindeki gelişmelere rağmen beslenme yetersizliği KF hastalarında önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (108). KF'te beslenme yetersizliği açısından risk oluşturan etkenlerden bölümün başında ayrıntılı olarak bahsedilmiştir. KF'li hastalar beslenme durumu ve büyüme açısından yakın takip edilmelidir. Amaç, beslenme yetersizliğinin önlenmesi, gelişmesi hâlinde erken saptanması ve hızla düzeltilerek hastanın optimum beslenme ve büyüme durumuna döndürülmesidir. Beslenme desteği ve müdahaleleri, hastanın yaşını, beslenme durumunu, büyümesini, pankreatik fonksiyon durumunu, beslenme tercihlerini, beslenmesini etkileyen kültürel ve dini inanışları ve psikososyal faktörleri göz önünde bulundurarak, hastanın ihtiyaçlarına uygun olacak şekilde kademeli bir yaklaşımla yapılmalıdır (Şekil 2).

Beslenme yetersizliği gelişmesinin önlenmesi esas hedeftir. Bu hedef doğrultusunda, KF'li tüm hastalara ve ailelerine beslenmenin sadece büyüme açısından değil, hastalığın gidişatı açısından da kritik öneme sahip olduğu tanı anında anlatılmalıdır. Hastanın yaşına uygun şekilde beslenme eğitimi verilmelidir. Beslenme hedeflerinin karşılanması için diyet içeriğinin nasıl olması gerektiği, tedaviye uyumun önemi, yetersiz beslenme açısından risk oluşturan durumlar ve yetersiz beslenmenin belirtileri konusunda hasta ve ailesi bilgilendirilmelidir. Yenidoğan döneminde tanı alan bebeklerin ebeveynlerine ek gıdaya geçiş döneminde beslenme eğitimi verilmeli ve uygun diyet önerileri yapılmalıdır (33, 39). Süt çocuklarının ebeveynleri davranışsal yaklaşımlar açısından bilgilendirilmelidir (61-64, 109, 110). Hastaların diyetleri, pankreatik enzim replasman tedavileri ve diğer destek tedavileri (mineral ve vitaminler) kılavuz önerilerine ve hastanın ihtiyaçlarına uygun şekilde düzenlenmeli ve düzenli olarak takip edilmelidir.



Şekil 2. KF'te beslenme desteği

Tüm bu önleyici beslenme tedbirlerine rağmen beslenme yetersizliği geliştiğinde beslenme müdahaleleri kademeli bir yaklaşımla hayata geçirilmelidir (39) (Şekil 2). Beslenme açısından hastanın risk durumunu belirleme ve beslenme müdahalelerine karar verme noktaları Tablo 2'de sunulmuştur. Beslenme müdahalelerine karar vermeden önce hastanın beslenmesi ayrıntılı olarak değerlendirilmeli (antropometrik ölçümler, diyet içeriği, vücut kompozisyonu, klinik durum, tedavilerin yeterliliği, tedavilere uyum, biyokimyasal değerlendirme), beslenme bozukluğuna neden olabilecek altta yatan olası nedenler aydınlatılmalıdır (33, 39, 66).

Diyet modifikasyonu

Anne sütü ile beslenen bebeklerde emzirme sıklığının artırılması veya sağılmış anne sütünün fortifiye edilmesi enerji alımını artırabilir (111). Formüla ile beslenen bebeklerde ise enerji ve protein alımı mümkünse yüksek enerjili/proteinli formülaya geçiş veya formülayı daha konsantre hazırlamak (tercih edilmez, yakın takip gerektirir) yoluyla artırılabilir (39). Daha büyük çocuklar ve erişkinler daha fazla miktarda yiyerek, daha sık yiyerek (ara öğünler ekleyerek), tükettikleri besinleri fortifiye ederek (ekstra yağ, krema, peynir eklenmesi gibi yollarla), kalori içeriği yüksek besinleri tüketerek aldıkları enerji miktarını artırabilirler (33). Diyetin düzenlenmesi noktasında diyetisyen desteği çok önemlidir. Yağ alımı artırılırken kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için doymuş ve trans yağ asitleri yerine doymamış yağ asitlerine ağırlık verilmesi önemlidir (112).

Oral beslenme takviyeleri

Oral beslenme takviyeleri ağız yoluyla tüketime uygun olarak hazırlanmış, genellikle içilmeye hazır sıvı formunda olan, makro- ve mikronütrient ögelerini dengeli şekilde içeren "bütünlüklü" takviyelerdir (113). Süt veya meyve suyu bazlı sıvı formlarının yanında muhallebi/puding/yoğurt gibi yarı katı formda ya da içecek elde etmek veya diğer gıdalara karıştırmak için toz formunda olanları da mevcuttur. Bazı formları "bütünlüklü" olmayıp izole makronütrient ögelerini (protein veya yağ gibi) içerecek şekilde hazırlanmış olabilir (113). Beslenme eğitimi, davranışsal müdahaleler, diyet modifikasyonu ve uygun pankreatik enzim replasman tedavisine rağmen beslenme ve büyüme hedeflerine ulaşılamayan hastalarda oral beslenme takviyeleri kullanılabilir (39). Ancak, rutin kullanımlarını destekleyen yeterli veri yoktur. 2017 yılına ait kapsamlı bir gözden geçirmede orta derecede malnütre KFli çocukların beslenme yönetiminde oral beslenme takviyesi kullanımının, sadece beslenme önerilerine veya önerisiz takibe göre antropometrik ölçümler açısından ek yarar sağlamadığı bildirilmiştir (114). Bununla birlikte, kısa süreli kullanımlarının kalori alımında ve vücut ağırlığında artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (115-117).

Oral beslenme takviyesi kullanımına karar verildiğinde hastanın yaşına, beslenme açısından ihtiyacına ve tat tercihlerine göre ürün tipi ve günlük tüketim miktarı belirlenmelidir. Oral beslenme takviyesi kullanımında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Mümkünse günlük enerji gereksiniminin %20'sini geçmemeye çalışılmalı, aşırı tüketimin iştahı baskılayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu ürünler normal beslenmenin yerini almamalıdır. Tedavide amaç, normal beslenmeyi baskılamadan ve kısıtlamadan kalori alımını artırmaktır. Bu nedenle ürünlerin öğün aralarında ya da akşamları tüketilmesi önerilmelidir. Farklı aromaların dönüşümlü kullanılması ya da ürünlerin farklı şekillerde hazırlanıp sunulması uzamış kullanımda önemli bir sorun olan "tat yorulması" açısından faydalı olabilir. Tedavi başlangıcında açık ve ölçülebilir hedefler koymak tedavinin etkinliğini değerlendirmede, devamına, azaltılmasına ya da kesilmesine karar vermede önemlidir. Hasta, tedavi toleransı, ihtiyacın devam edip etmediği, tedavi uyumu ve beslenme hedeflerine ulaşılıp ulaşılmadığı açılarından yakın takip edilmeli, ihtiyaç ortadan kalktığında kullanımları kesilmelidir.

Tüple beslenme (enteral beslenme)

Oral beslenme müdahalelerine (diyet modifikasyonu ve oral beslenme takviyeleri) rağmen beslenme ve büyüme hedeflerine ulaşılamadığında tüple beslenmeye geçilmesi düşünülmelidir (39). Şu an için akciğer fonksiyonlarını stabilize etmek ya da iyileştirmek amacıyla tüple beslenmeye geçilmesini destekleyen yeterli kanıt yoktur (66). Yakın zamanda yayınlanan bir gözden geçirmede bu

konuda yeterli randomize kontrollü çalışma olmadığı (ve etik nedenlerle böyle bir çalışma yapmanın güç olduğu) belirtilmiş, mevcut verilerin tüple beslenmenin büyüme, beslenme durumu ve akciğer fonksiyonlarında düzelmeyle ilişkili olduğunu gösterdiği vurgulanmıştır (118). Toplam enerji alımında, kilo alımında, boy uzamasında ve uzama hızında artış, VKİ'nde düzelme, beslenme durumu belirteçlerinde düzelme (vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesi gibi), akciğer fonksiyonlarında daha yavaş bozulma ve hatta düzelme, enfeksiyon sıklığında ve hastaneye yatışta azalma, fizik aktivitede düzelme gibi olumlu etkiler bildirilmiştir (118).

Tüple beslenmeye karar vermeden önce tedavi uyumu, ekzokrin pankreatik yetmezlik, KF ilişkili diyabetes mellitus, KF ilişkili karaciğer hastalığı, malnütrisyonun diğer olası nedenleri (çölyak hastalığı, giardiazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, hipo/hipertiroidi, elektrolit dengesizliği/hiponatremi), akciğer hastalığının durumu (akciğer fonksiyonları), davranışsal ve psikososyal sorunlar gibi faktörlerin mutlaka gözden geçirilmesi gerekir (64).

Enteral beslenme yolu, kullanılacak enteral ürünün tipi, miktarı, verilme şekli ve zamanı hastanın kliniğine ve seçimlerine göre hasta özelinde belirlenmelidir. Kısa süreli (<3 ay) beslenmede nazogastrik ve nazojejunal yol tercih edilebilir. Non-invazif olması, anestezinin olası risklerinden sakınılması, kolayca çıkarılabilir olması avantajlarıdır. Akut pulmoner alevlenme sırasında beslenme rehabilitasyonu için ya da gastrostomi takılması öncesinde tüple beslenme toleransını değerlendirmek için kullanılabilir. Nazal polipleri olanlarda takılması zor olabilir. Uzun dönem kullanımda gastrostomi tercih edilen yoldur. Pankreatit, şiddetli gastroözofageal reflü, gastrik beslenmenin tolere edilememesi ve gastroparezi gibi durumlarda gastrojejunostomi veya jejunostomi tercih edilebilir. Gastrojejunostomi ve jejunostomi varlığında hidrolize ürünlerin devamlı infüzyon şeklinde verilmesi gerekir. Yüksek enerjili polimerik enteral ürünler gastrostomiden genellikle iyi tolere edilir ve bolus veya devamlı infüzyon şeklinde verilebilir. Tolere edilemediği durumlarda hidrolize, semi-elemental ya da elemental ürünler kullanılabilir. Enteral beslenme, gündüz bolus beslenme, gece boyu devamlı infüzyon veya bunların kombinasyonu olacak şekilde düzenlenebilir. Örneğin, tüple beslenme gece boyu devamlı infüzyon şeklinde verilerek gündüz yüksek enerjili oral beslenme teşvik edilebilir. Tüple beslenmede hastanın ihtiyacına ve klinik durumuna göre günlük enerji hedefinin %20-30'u ile başlanıp duruma göre artış yapılabilir. Akut hastalık dönemlerinde gece boyu beslenmeye ek olarak gün içine bolus beslenmeler eklenip besin ve enerji miktarı artırılabilir.

Kistik Fibrozis hastalarına gastrostomi perkütan endoskopik, laparoskopik, radyolojik ve cerrahi yolla takılabilse de mümkünse ilk 3 yoldan birinin öncelikle tercih edilmesi önerilmektedir (119). Hastalara ve ailelere hastalığın erken dönemlerinde genel beslenme eğitiminin bir parçası olarak gastrostomi ile ilgili bilgi verilmelidir. Aile ve hasta karar verme sürecinin bir parçası hâline getirilmeli, işlem öncesi olası riskler açısından bilgilendirme yapılmalıdır (64). Hastayı ve ailesini gastrostomi deneyimi olan bir hasta ya da ebeveynleri ile konuşturmak karar verme sürecinde yardımcı olabilir. Özellikle adölesan dönemde beden algısıyla ilgili endişelerin gastrostomi takılma kararını etkileyebileceği akılda tutulmalıdır (64). İki önemli nedenden ötürü gastrostomi seçeneğini aileyle tartışmak ve işlemi gerçekleştirmek geciktirilmemelidir. İlki, gastrostomi takılmasının aileler tarafından kötü hastalık gidişatı ile ilişkilendirilmesi; ikincisi ise, malnütre ve akciğer fonksiyonları bozulan bir çocukta anestezinin ve işlemin risklerinin artmasıdır. Bu sebeplerle beslenme durumu ve akciğer fonksiyonları ileri derecede bozulmadan tüple beslenme seçeneği değerlendirilmelidir (120-122).

Tüple beslenen hastalar beslenmenin toleransı, büyüme (antropometrik ölçümlerle), enteral beslenme miktarı, oral alım, gastrointestinal komplikasyonların belirti ve bulguları ve glukoz toleransı açısından düzenli olarak takip edilmelidir (119). Beslenme hedeflerinin karşılanamadığı ya da tüple beslenmenin tolere edilemediği durumlara erken müdahale edilmelidir. Bu hastalar ayrıca oral aversiyon ve yeme davranışında bozulmalar açısından da yakın izlenmeli, oral ve enteral beslenme arasındaki denge korunmalı, hastanın oral alımını sağlıklı bir şekilde sürdürmesi sağlanmalıdır (119). KF hastalarında tüple beslenmenin her yönüyle ele alındığı, 33 öneriden oluşan kapsamlı bir kılavuz 2016 yılında Cystic Fibrosis

Foundation tarafından yayınlanmış olup bu konuda daha ayrıntılı bilgi edinmek için uygun bir kaynaktır (119).

Parenteral beslenme

Kistik Fibrozisli hastaların beslenmesinde rutin ve uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (39). Santral kateter ihtiyacı, kateter ilişkili sepsis riski, bakım zorluğu, maliyet, karaciğer hastalığı riski, hastane dışında uygulanmasının zorlukları gibi birçok neden bağlı olarak sadece belirli endikasyonlarda kullanılması önerilmektedir (66). Enteral beslenmenin mümkün olmadığı, bağırsak obstrüksiyonu, mekonyum ileusu, majör gastrointestinal cerrahi sonrası dönem gibi durumlarda, geniş intestinal rezeksiyona bağlı kısa bağırsak sendromu gelişmesi durumunda ve akciğer veya karaciğer nakli bekleyen kritik hastalarda beslenme yolu olarak kullanılabilir (39, 111).

Fazla kiloluluk ve obezite

Kistik Fibrozisli hastaların beslenme durumu, yenidoğan taraması ile erken tanı konulması, hasta bakım kalitesinin artması, genetik modülatör tedavilerin kullanıma girmesi, beslenmenin hastalık seyrindeki öneminin daha iyi anlaşılması ve tedavinin köşe taşlarından biri hâline getirilmesi ve sağ kalımın artması gibi faktörlere bağlı olarak iyileşmiştir (65, 123). Bununla birlikte, fazla kiloluluk ve obezite KF'li hastalar arasında artan bir sorun olarak bildirilmektedir (16, 108, 124). Kanada'da yapılan çalışmada 1990 öncesinde %7 olan fazla kilolu/obez KF hastası oranının 2000 yılı sonrasında %18,4'e yükseldiği bildirilmiştir (16). Amerika Birleşik Devletleri merkezli başka bir çalışmada da 2-18 yaş arası çocuk hastaların %15 ve %8'inin sırasıyla fazla kilolu ve obez olduğu bildirilmiştir (124). Her iki çalışma tarafından da vurgulanan kritik nokta fazla kilolu veya obez olmanın (VKİ'nin 25 kg/m^2 üzerinde olmasının) akciğer fonksiyonlarında anlamlı kazanıma yol açmadığıdır (16, 124). Buna ek olarak, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, obstrüktif uyku apnesi, bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi obezite komplikasyonlarının KF popülasyonunda artması riski söz konusudur (123, 124). Ayrıca, obezitenin akciğer nakli sonrası görülen mortalite ile ilişkili olduğu ve nakil öncesi VKİ'ndeki düşmenin sağ kalımda artışla birlikte olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (123, 125, 126). Fazla kiloluluk ve obezite için KF'li hastalara spesifik olarak tanımlanmış ve kabul görmüş eşik değerler henüz yoktur. Bununla birlikte bu konunun bir kılavuz kapsamında ilk kez ele alındığı Avusturalya ve Yeni Zelanda kılavuzunda KF'li çocuk ve adölesanlarda fazla kiloluluk ve obezitenin saptanması için genel toplum eşiklerinin kullanılması önerilmiştir (66) (Tablo 8). KF hastalarında dikkat edilmesi gereken bir durum da "normal weight obesity" olarak tanımlanan, vücut yağ kütlesi oranında artış olan normal VKİ'ne sahip KF hastalarıdır ve bu durum akciğer fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili bulunmuştur (8, 47). Bu nedenle, yüksek VKİ'ne sahip KF hastalarında kilo verme planı yapılıyorsa vücut yağ kütlesinin azalırken yağsız vücut kütlesi kaybı yaşanmadığından emin olunmalıdır. Maalesef bu konuda KF hastalarına özel öneriler henüz yoktur ve bu hastaların takibinde çok dikkatli olunmalıdır (66).

Tablo 8: KF hastalarında fazla kiloluluk ve obeziteyi saptamak için önerilen antropometrik ölçümler

Yaş	Antropometrik ölçüm
0-2 yaş	Büyüme eğrilerini kullanarak **"hızlı kilo alımını" sapta**
2-18 yaş	**Fazla kilolu** **VKİ 85-95 p** (CDC büyüme eğrisi, Avustralya) **VEYA** **VKİ 91-98 p** (YZ-DSÖ büyüme eğrisi) **Obez** **VKİ >95 p** (CDC büyüme eğrisi, Avustralya) **VEYA** **VKİ >98 p** (YZ-DSÖ büyüme eğrisi) **Fazla kilolu ya da obez olma açısından yüksek risk** VKİ persentil çizelgesinde **≥2 persentil aralığı kazanımına yol açan istemsiz kilo artışı**
Erişkin	**VKİ >27 kg/m^2** **VE/VEYA** Daha önceki kabul edilebilir VKİ değerinin üstüne **son 1 yıl içinde istemsiz olarak >5 kg kilo artışı**

VKİ: Vücut kütle indeksi, **YZ:** Yeni Zelanda, **DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü, **CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

Pratik Noktalar

- Tanı konulduğu andan itibaren beslenme takibine başlanması, beslenme takibinin yaşam boyu devam ettirilmesi, beslenme yetersizliği gelişmemesi için gerekli önlemlerin alınması ve malnütrisyon gelişmesi halinde beslenme müdahalelerinin erken ve agresif bir şekilde uygulanması kritik öneme sahiptir.
- Beslenme durumunun izleminde, büyümenin, vücut kompozisyonunun, beslenme örüntüsünün, biyokimyasal değerlerin, hastanın klinik durumunun, tedavi etkinliğinin ve tedaviye uyumun ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekir.
- KF'li bebek, çocuk ve adölesanların sağlıklı yaşıtlarına benzer şekilde normal büyümesinin sağlanması yeterli beslenmenin bir göstergesidir.
- Bebeklerde ve 2 yaşından küçük çocuklarda büyüme hedefi yaşa göre vücut ağırlığının ve yaşa göre boyun 2 yaş itibariyle sağlıklı yaşıtlarına göre belirlenen 50 persentil değerlerine ulaşması ve boya göre ağırlığın da 50 persentil ve üzerinde olmasının sağlanmasıdır.
- İki yaşından büyük çocuklar ve adölesanların beden kütle indekslerini sağlıklı yaşıtlarına göre belirlenen 50 persentil değerinde veya üzerinde tutmak hedeflenmelidir.
- Büyüme takibi, ilk 2 yaşta, yeterli beslenme ve ideal beslenme durumu sağlanana kadar 1-2 haftada bir, sonrasında yaşamın ilk 6 ayında aylık, ikinci 6 ayında 2 ayda bir ve yaşamın ikinci yılında 3 ayda bir yapılmalıdır. Daha büyük çocuklar ve erişkinlerde ise antropometrik ölçümler en az 3 ayda bir takip edilmelidir. Beslenme durumu istenen düzeyde olmayan hastalar daha sık takip edilmelidir.
- Tam kan sayımı, demir parametreleri, ferritin, yağda eriyen vitaminlerin plazma düzeyleri, INR, kan biyokimyası, açlık lipit profili, serum çinko düzeyi, idrar sodyumu ve oral glukoz tolerans testi beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılabilir.
- Beslenme patolojilerinin varlığında, beslenme durumunun belirlenmesine yardımcı olmak için, beslenme hedefleri belirlemek ve yapılan beslenme müdahalelerinin sonuçlarını değerlendirmek için ve akciğer nakli adayları dahil şiddetli akciğer hastalığı olanlarda vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi düşünülebilir.
- Bebeklik döneminde her poliklinik kontrolü sırasında (ilk 6 ay ayda bir, ikinci altı ay 2 ayda bir, ikinci yıl 3 ayda bir) bebeğin beslenmesi ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Bebeklik dönemini takiben 3 ayda bir, adölesan ve erişkinlik döneminde ise hastanın beslenme ve klinik durumuna göre 6-12 ayda bir ayrıntılı diyet değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Diyet değerlendirmesi, 24 saatlik hatırlama yöntemi ile (kalitatif olarak) veya 3 ila 5 günlük beslenme günlükleri ile (kantitatif olarak) yapılabilir.
- Hastalar ekzokrin pankreatik yetmezlik açısından klinik ve laboratuvar olarak takip edilmelidir. Tanı anında pankreatik yetmezliği olmayan çocuklar fekal elastaz ölçümü ile düzenli olarak takip edilmeli, yağ malabsorbsiyonu kliniği ortaya çıkarsa test tekrar edilmelidir.
- Yeni tanı almış bebekler mümkünse sadece anne sütü ile beslenmeli, gerekli olduğunda anne sütünün fortifikasyonu veya standart bebek formülası ile desteklemek düşünülmelidir.
- Anne sütünün olmadığı ya da verilemediği durumlarda beslenmede standart bebek formülası tercih edilmelidir. Endikasyonu olmadıkça yüksek kalorili, orta zincirli yağ asitlerinden zengin veya hidrolize formülalar rutin olarak kullanılmamalıdır.
- KF'li bebeklerde ek gıdaya geçiş sağlıklı yaşıtlarıyla aynı dönemde olmalıdır. Ek gıdaların kalori-yoğun olmasına dikkat edilmelidir.
- KF'li küçük çocukların ebeveynlerine, davranışsal yaklaşımlar anlatılmalı ve beslenme danışmanlığı verilmelidir.
- KF'li bebekler, çocuklar ve erişkinler için önerilen günlük enerji alımı, sağlıklı yaşıtlarına önerilen günlük enerjinin %110-200'ü kadardır. Günlük enerji hedefleri makronütrientler açısından dengeli bir diyetle karşılanmalıdır.

- KF'li tüm hastalar sodyum eksikliği açısından risk altındadır. Bu nedenle, hastaların yaşına ve klinik durumuna göre rutin sodyum desteği verilmelidir.
- Hastaların günlük olarak, en azından aynı yaştaki sağlıklı popülasyon için önerilen düzeylerde kalsiyum almaları sağlanmalıdır.
- Hastalar yıllık olarak serum demir parametreleri ile değerlendirilmeli, demir eksikliği saptandığı takdirde demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisi arasında ayırıcı tanı yapılarak uygun tedavi verilmelidir.
- Çinko eksikliği açısından risk altında olan hastalara çinko desteği verilmesi düşünülebilir.
- KF hastaları yağda eriyen vitamin eksiklikleri yönünden risk altındadır ve bu açıdan desteklenmelidir. Serum düzeyleri en azında yıllık olarak düzenli takip edilmelidir. Yağda eriyen vitamin destekleri, biyoyararlanımı artırmak için yağlı yiyeceklerle ve pankreatik enzim replasman tedavisiyle birlikte alınmalıdır.
- Beslenme desteği ve müdahaleleri, hastanın ihtiyaçlarına uygun olacak şekilde kademeli bir yaklaşımla planlanmalıdır. Antropometrik ölçümler kullanılarak yapılacak beslenme durumu açısından risk değerlendirmesi yol göstericidir.
- Beslenme açısından risk altında olan hastalarda ilk basamak diyet modifikasyonudur. Beslenme ve büyüme hedeflerine ulaşılamayan hastalarda oral beslenme takviyeleri diyete eklenmelidir.
- Oral beslenme müdahalelerine (diyet modifikasyonu ve oral beslenme takviyeleri) rağmen beslenme ve büyüme hedeflerine ulaşılamadığında tüple beslenmeye geçilmelidir. Beslenme durumu ve akciğer fonksiyonları ileri derecede bozulmadan tüple beslenme seçeneği değerlendirilmelidir.
- KF'li hastalarda parenteral beslenme, enteral beslenmenin mümkün olmadığı sınırlı sayıda endikasyonda kullanılabilir.
- Fazla kiloluluk ve obezite KF'li hastalar arasında artan bir sorundur. Fazla kilolu veya obez olmak akciğer fonksiyonlarında anlamlı kazanıma yol açmadığı gibi, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, obstrüktif uyku apnesi, bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi obezite komplikasyonlarının görülmesi riskini artırabilir.

Kaynaklar

1. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. Lancet 2021; 397: 2195-211.
2. Stettler N, Kawchak DA, Boyle LL, et al. Prospective evaluation of growth, nutritional status, and body composition in children with cystic fibrosis. Am J Clin Nutr 2000; 72: 407-13.
3. White H, Wolfe SP, Foy J, et al. Nutritional intake and status in children with cystic fibrosis: does age matter? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 44: 116-23.
4. Sood M, Adams JE, Mughal MZ. Lean body mass in children with cystic fibrosis. Arch Dis Child 2003; 88: 836.
5. Pinet C, Cassart M, Scillia P, et al. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 989-94.
6. Ahme ML, Ong KK, Thomson AH, Dunger DB. Reduced gains in fat and fat-free mass, and elevated leptin levels in children and adolescents with cystic fibrosis. Acta Paediatr 2004; 93: 1185-91.
7. Williams JE, Wells JC, Benden C, et al. Body composition assessed by the 4-component model and association with lung function in 6-12-y-old children with cystic fibrosis. Am J Clin Nutr 2010; 92: 1332-43.
8. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJ, et al. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. Nutrition 2010; 26: 753-9.
9. Koscik RL, Farrell PM, Kosorok MR, et al. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. Pediatrics 2004; 113: 1549-58.
10. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. J Clin Epidemiol 1988; 41: 583-91.
11. Lai HC, Corey M, FitzSimmons S, et al. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. Am J Clin Nutr 1999; 69: 531-8.
12. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. Thorax 2002; 57: 596-601.
13. Peterson ML, Jacobs DR, Jr, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. Pediatrics 2003; 112: 588-92.

14. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. J Pediatr 2003; 142: 624-30.
15. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 2013; 162: 530-5.
16. Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. Am J Clin Nutr 2013; 97: 872-7.
17. Morton AM. Symposium 6: Young people, artificial nutrition and transitional care. The nutritional challenges of the young adult with cystic fibrosis: transition. Proc Nutr Soc 2009; 68: 430-40.
18. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. Nutr Clin Pract 2013; 28: 676-83.
19. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. Clin Nutr 2000; 19: 387-94.
20. Chinuck R, Dewar J, Baldwin DR, Hendron E. Appetite stimulants for people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2014(7): CD008190.
21. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. Dig Liver Dis 2014; 46: 865-74.
22. Hammons AJ, Fiese B. Mealtime interactions in families of a child with cystic fibrosis: a meta-analysis. J Cyst Fibros 2010; 9: 377-84.
23. Shearer JE, Bryon M. The nature and prevalence of eating disorders and eating disturbance in adolescents with cystic fibrosis. J R Soc Med 2004; 97 (Suppl 44): 36-42.
24. Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, et al. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1987; 111: 496-500.
25. McCloskey M, Redmond AO, Pyper S, et al. Total energy expenditure in stable patients with cystic fibrosis. Clin Nutr 2001; 20: 235-41.
26. Castro M, Diamanti A, Gambarara M, et al. Resting energy expenditure in young patients with cystic fibrosis receiving antibiotic therapy for acute respiratory exacerbations. Clin Nutr 2002; 21: 141-4.
27. Mc Closkey M, Redmond AO, Mc Cabe C, et al. Energy balance in cystic fibrosis when stable and during a respiratory exacerbation. Clin Nutr 2004; 23: 1405-12.
28. Moudiou T, Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis S. Effect of exocrine pancreatic function on resting energy expenditure in cystic fibrosis. Acta Paediatr 2007; 96: 1521-5.
29. Moudiou T, Galli-Tsinopoulou A, Vamvakoudis E, Nousia-Arvanitakis S. Resting energy expenditure in cystic fibrosis as an indicator of disease severity. J Cyst Fibros 2007; 6: 131-6.
30. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002; 1: 51-75.
31. Moran A, Pillay K, Becker D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018; 19 (Suppl 27): 64-74.
32. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. J Cyst Fibros 2011;10 (Suppl 2): S29-36.
33. McDonald CM, Alvarez JA, Bailey J, et al. Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic fibrosis evidence analysis center evidence-based nutrition practice guideline. J Acad Nutr Diet 2021; 121: 1591-636.
34. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17: 153-78.
35. Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF, Centers for Disease Control and Prevention. Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. MMWR Recomm Rep 2010; 59: 1-15.
36. Zhang Z, Shoff SM, Lai HJ. Comparing the Use of Centers for Disease Control and Prevention and World Health Organization growth charts in children with cystic fibrosis through 2 years of age. J Pediatr 2015; 167: 1089-95.
37. Machogu E, Cao Y, Miller T, et al. Comparison of WHO and CDC growth charts in predicting pulmonary outcomes in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60: 378-83.
38. Usatin D, Yen EH, McDonald C, et al. Differences between WHO AND CDC early growth measurements in the assessment of cystic fibrosis clinical outcomes. J Cyst Fibros 2017; 16: 503-9.
39. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr 2016; 35: 557-77.
40. Goldsweig B, Kaminski B, Sidhaye A, et al. Puberty in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2019; 18 (Suppl 2): S88-S94.
41. Bournez M, Bellis G, Huet F. Growth during puberty in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of a French cohort. Arch Dis Child 2012; 97: 714-20.
42. Engelen MP, Schroder R, Van der Hoorn K, et al. Use of body mass index percentile to identify fat-free mass depletion in children with cystic fibrosis. Clin Nutr 2012; 31: 927-33.
43. Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, et al. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. Front Pediatr 2014;2: 33.
44. Calella P, Valerio G, Brodlie M, et al. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. Nutrition 2018; 55-56: 131-9.
45. Calella P, Valerio G, Thomas M, et al. Association between body composition and pulmonary function in children and young people with cystic fibrosis. Nutrition 2018; 48: 73-6.

46. Alicandro G, Bisogno A, Battezzati A, et al. Recurrent pulmonary exacerbations are associated with low fat free mass and low bone mineral density in young adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014; 13: 328-34.
47. Alvarez JA, Ziegler TR, Millson EC, Stecenko AA. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. Nutrition 2016; 32: 447-52.
48. Soltman S, Hicks RA, Naz Khan F, Kelly A. Body composition in individuals with cystic fibrosis. J Clin Transl Endocrinol 2021; 26: 100272.
49. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. J Cyst Fibros 2011; 10 (Suppl 2): S16-23.
50. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2017; 16 (Suppl 2):nS70-S8.
51. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, et al. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2013; 162: 808-12.
52. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, et al. ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 61: 144-53.
53. Ledder O, Haller W, Couper RT, et al. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29: 1954-62.
54. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. Lancet Respir Med 2016; 4: 653-61.
55. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW, European Cystic Finrosis Society NSWG. guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros 2010; 9: 323-9.
56. Colombo C, Alicandro G, Dacco V, et al. Breastfeeding in cystic fibrosis: a systematic review on prevalence and potential benefits. Nutrients 2021; 13: 3263.
57. Colombo C, Costantini D, Zazzeron L, et al. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. Acta Paediatr 2007; 96: 1228-32.
58. Parker EM, O'Sullivan BP, Shea JC, et al. Survey of breast-feeding practices and outcomes in the cystic fibrosis population. Pediatr Pulmonol 2004; 37: 362-7.
59. Holliday KE, Allen JR, Waters DL, et al. Growth of human milk-fed and formula-fed infants with cystic fibrosis. J Pediatr 1991; 118: 77-9.
60. Padoan R, Cirilli N, Falchetti D, Cesana BM, Meconium Ileus Project Study Group. Risk factors for adverse outcome in infancy in meconium ileus cystic fibrosis infants: A multicentre Italian study. J Cyst Fibros 2019; 18: 863-8.
61. Stark LJ, Powers SW. Behavioral aspects of nutrition in children with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2005; 11: 539-42.
62. Powers SW, Mitchell MJ, Patton SR, et al. Mealtime behaviors in families of infants and toddlers with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2005; 4: 175-82.
63. Powers SW, Stark LJ, Chamberlin LA, et al. Behavioral and nutritional treatment for preschool-aged children with cystic fibrosis: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2015; 169: e150636.
64. Alexander S AK, Al-Yaghchi C, Anderson A, Balfour-Lynn I, Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 8th edition ed. Balfour-Lynn I, editor. London: Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust; 2020.
65. van der Haak N, King SJ, Crowder T, et al. Highlights from the nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. J Cyst Fibros 2020; 19: 16-25.
66. Saxby N PC, Kench A, King S, et al. and the Australian and New Zealand Cystic Fibrosis Nutrition Guideline Authorship Group. Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand. Bell SC, editor. Sydney: Thoracic Society of Australia and New Zealand; 2017.,
67. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and nutrition in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2019; 40: 775-91.
68. Ozcelik U, Gocmen A, Kiper N, et al. Sodium chloride deficiency in cystic fibrosis patients. Eur J Pediatr 1994; 153: 829-31.
69. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 246-59.
70. Coates AJ, Crofton PM, Marshall T. Evaluation of salt supplementation in CF infants. J Cyst Fibros 2009; 8: 382-5.
71. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies). Scientific opinion on dietary reference values for calcium. EFSA J 2015; 13: 4101-83.
72. Gifford AH, Miller SD, Jackson BP, et al. Iron and CF-related anemia: expanding clinical and biochemical relationships. Pediatr Pulmonol 2011; 46: 160-5.
73. Uijterschout L, Nuijsink M, Hendriks D, et al. Iron deficiency occurs frequently in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2014; 49: 5).8-62.
74. von Drygalski A, Biller J. Anemia in cystic fibrosis: incidence, mechanisms, and association with pulmonary function and vitamin deficiency. Nutr Clin Pract 2008; 23: 557-63.
75. Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. Nutr Clin Pract 2015; 30: 371-82.
76. Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. Ann Nutr Metab 2013; 62 (Suppl 1): 19-29.
77. Rana M, Wong-See D, Katz T, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. J Clin Pathol 2014; 67: 605-8.

78. Dorlochter L, Aksnes L, Fluge G. Faecal elastase-1 and fat-soluble vitamin profiles in patients with cystic fibrosis in Western Norway. Eur J Nutr 2002; 41: 148-52.
79. Bines JE, Truby HD, Armstrong DS, et al. Vitamin A and E deficiency and lung disease in infants with cystic fibrosis. J Paediatr Child Health 2005; 41: 663-8.
80. Siwamogsatham O, Dong W, Binongo JN, et al. Relationship between fat-soluble vitamin supplementation and blood concentrations in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. Nutr Clin Pract 2014; 29: 491-7.
81. Greer RM, Buntain HM, Lewindon PJ, et al. Vitamin A levels in patients with CF are influenced by the inflammatory response. J Cyst Fibros 2004; 3: 143-9.
82. Hakim F, Kerem E, Rivlin J, et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 5): 347-53.
83. Rivas-Crespo MF, Gonzalez Jimenez D, Acuna Quiros MD, et al. High serum retinol and lung function in young patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56: 657-62.
84. Cobanoglu N, Ozcelik U, Gocmen A, et al. Antioxidant effect of beta-carotene in cystic fibrosis and bronchiectasis: clinical and laboratory parameters of a pilot study. Acta Paediatr 2002; 91: 793-8.
85. Aird FK, Greene SA, Ogston SA, et al. Vitamin A and lung function in CF. J Cyst Fibros 2006; 5: 129-31.
86. Brei C, Simon A, Krawinkel MB, Naehrlich L. Individualized vitamin A supplementation for patients with cystic fibrosis. Clin Nutr 2013; 32: 805-10.
87. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2008; 14: 574-81.
88. Tinley CG, Withers NJ, Sheldon CD, et al. Zinc therapy for night blindness in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2008; 7: 333-5.
89. Grossmann RE, Zughaier SM, Liu S, et al. Impact of vitamin D supplementation on markers of inflammation in adults with cystic fibrosis hospitalized for a pulmonary exacerbation. Eur J Clin Nutr 2012; 66: 1072-4.
90. Sexauer WP, Hadeh A, Ohman-Strickland PA, et al. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2015; 14: 497-506.
91. Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, Gordon C. Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 205-10.
92. Vanstone MB, Egan ME, Zhang JH, Carpenter TO. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 441-6.
93. McCauley LA, Thomas W, Laguna TA, et al. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 198-204.
94. Pincikova T, Nilsson K, Moen IE, et al. Inverse relation between vitamin D and serum total immunoglobulin G in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. Eur J Clin Nutr 2011; 65: 102-9.
95. Smith BA, Cogswell A, Garcia G. Vitamin D and depressive symptoms in children with cystic fibrosis. Psychosomatics 2014; 55: 76-81.
96. Pincikova T, Nilsson K, Moen IE, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for cystic fibrosis-related diabetes in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. Diabetologia 2011; 54: 3007-15.
97. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, et al. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. J Pediatr 1999; 135: 601-10.
98. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. Int J Endocrinol 2010; 2010: 218691.
99. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1082-93.
100. Lagrange-Puget M, Durieu I, Ecochard R, et al. Longitudinal study of oxidative status in 312 cystic fibrosis patients in stable state and during bronchial exacerbation. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 43-9.
101. Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, et al. The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status. Ann Clin Biochem 1986; 23: 514-20.
102. Huang SH, Schall JI, Zemel BS, Stallings VA. Vitamin E status in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. J Pediatr 2006; 148: 556-9.
103. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. Pediatrics 2005; 115: 1325-31.
104. Hamid B, Khan A. Cerebral hemorrhage as the initial manifestation of cystic fibrosis. J Child Neurol 2007; 22: 114-5.
105. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. Thorax 2000; 55: 798-804.
106. McPhail GL. Coagulation disorder as a presentation of cystic fibrosis. J Emerg Med 2010; 38: 320-2.
107 Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2011: CD008482.
108. Panagopoulou P, Fotoulaki M, Nikolaou A, Nousia-Arvanitakis S. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. Pediatr Int 2014; 56: 89-94.

109. Stark LJ, Opipari-Arrigan L, Quittner AL, et al. The effects of an intensive behavior and nutrition intervention compared to standard of care on weight outcomes in CF. Pediatr Pulmonol 2011; 46: 31-5.

110. Stark LJ, Quittner AL, Powers SW, et al. Randomized clinical trial of behavioral intervention and nutrition education to improve caloric intake and weight in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2009; 163: 915-21.

111. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. Drug Des Devel Ther 2012; 6: 151-61.

112. Smith C, Winn A, Seddon P, Ranganathan S. A fat lot of good: balance and trends in fat intake in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2012; 11: 154-7.

113. Uncuoglu A, Kutluk, G, Ugras, M. Çocukluk Çağında Kullanılan Enteral Beslenme Ürünleri Rehberi. Selimoglu A, editor. Ankara: Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği; 2019.

114. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2017;5:CD000406.

115. Shepherd RW, Holt TL, Cleghorn G, et al. Short-term nutritional supplementation during management of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: a controlled study, including effects of protein turnover. Am J Clin Nutr 1988; 48: 235-9.

116. Rettammel AL, Marcus MS, Farrell PM, et al. Oral supplementation with a high-fat, high-energy product improves nutritional status and alters serum lipids in patients with cystic fibrosis. J Am Diet Assoc 1995; 95: 5).4-9.

117. Steinkamp G, Demmelmair H, Ruhl-Bagheri I, et al. Energy supplements rich in linoleic acid improve body weight and essential fatty acid status of cystic fibrosis patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 418-23.

118. Shimmin D, Lowdon J, Remmington T. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2019; 7: CD001198.

119. Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, et al. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. J Cyst Fibros 2016; 15: 724-35.

120. Vandeleur M, Massie J, Oliver M. Gastrostomy in children with cystic fibrosis and portal hypertension. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 57: 25).-7.

121. Oliver MR, Heine RG, Ng CH, et al. Factors affecting clinical outcome in gastrostomy-fed children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004; 37: 324-9.

122. Van Biervliet S, De Waele K, Van Winckel M, Robberecht E. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis: patient acceptance and effect of overnight tube feeding on nutritional status. Acta Gastroenterol Belg 2004; 67: 241-4.

123. Litvin M, Yoon JC, Leey Casella J, et al. Energy balance and obesity in individuals with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2019; 18 (Suppl 2): S38-S47.

124. Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: a center-based analysis. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 35-41.

125. Upala S, Panichsillapakit T, Wijarnpreecha K, et al. Underweight and obesity increase the risk of mortality after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. Transpl Int 2016; 29: 285-96.

126. Chandrashekaran S, Keller CA, Kremers WK, et al. Weight loss prior to lung transplantation is associated with improved survival. J Heart Lung Transplant. 2015; 34: 651-7.

5.2. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği Tanımı ve Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi

Pankreas ekzokrin ve endokrin görevleri olan karma bir glandüler organdır. Pankreasın yaklaşık %85'i ekzokrin, %2'si endokrin hücrelerden oluşur. Ekzokrin pankreas asinüs ve duktuslardan oluşan tubulo-asiner karakterde bir salgı bezidir. Ekzokrin pankreasın temel işlevsel birimi olan asinus yapısında bulunan asiner hücrelerden sindirim enzimleri, sentroasiner hücrelerden ise sıvı ve elektrolitler salgılanır. Salgıların taşınmasında görev alan duktus yapıları az miktarda sıvı ve elektrolit sekresyonu da yapar. Ekzokrin pankreastan günlük 1500-2000 ml, seröz, izotonik, alkali karakterde sıvı salgılanır. İçeriğinde yüksek konsantrasyonda bikarbonat (HCO_3) bulunan pankreatik sıvı, mideden duodenuma geçen asit özellikteki kimusun nötralize edilmesini ve pankreatik enzimlerin aktivitesi için en uygun ortamı sağlar. HCO_3'ün duktus lümenine salınması için gereken basamaklarda Kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) proteini rol alır. Pankreas salgısında bulunan amilolitik, lipolitik ve proteolitik enzimler ise besinlerin sindirimini kolaylaştırır ve emilime hazır hâle getirir (1,2).

Ekzokrin pankreas yetmezliği tanımı ve klinik bulguları

Ekzokrin pankreas yetmezliği (EPY) pankreatik enzim ve/veya HCO_3 salınımının azlığı olarak tanımlanır ve besin öğelerinin malabsorpsiyonu ile sonuçlanır. Pankreatik ekzokrin yetmezlik, toklukta salınan pankreatik enzim

miktarının normalin %10'undan az olması durumunda ortaya çıkar (3). Kistik fibrozisli (KF) hastalarda pankreas akciğerden sonra en sık tutulan ikinci organdır ve KF çocuklarda ekzokrin pankreatik yetmezliğin en sık nedenidir (4). Genotip ve respiratuvar fenotip arasında bir ilişki olmamasına karşın, ekzokrin pankreatik fonksiyon ile KF Transmembran Regulatör Proteini (KFTR) genotipi arasında güçlü bir bağlantı vardır (5). Ekzokrin pankreatik yetmezliği olan hastalarda "sınıf I-IV ve VI" ciddi mutasyonlar görülürken, "hafif sınıf IV ve sınıf V" mutasyonlar veya bir hafif ve bir ciddi mutasyonun birlikte olduğu hastalarda "pankreatik yeterlilik" durumu mevcuttur. Tüm KF'li hastaların %85-90 kadarında EPY söz konusudur, ciddi mutasyonu olan bebeklerin %2-3'ünde tanı anında EPY olmayıp zaman içinde pankreatik yetmezlik gelişmektedir (3,6).

Ekzokrin pankreatik yetmezlikte belirtilerin şiddeti değişkenlik gösterebilir. Pankreatik enzimler her 3 temel besin öğesinin (yağ, protein ve karbonhidrat) sindiriminde rol alıyor olsa da yağ malabsorpsiyonu sonucu gelişen steatore ekzokrin pankreas yetmezliğinin temel bulgusudur ve sık, bol miktarda, yağlı ve kötü kokulu dışkılama ile kendini belli eder. Pankreatik ekzokrin yetmezlik kronik ishal, kilo kaybı ya da kilo alımında duraklama, gaz ve karın ağrısına sebep olabilir. Yağ malabsorpsiyonuna bağlı yağda eriyen vitaminlerin eksiklikleri ve bu eksikliklere bağlı komplikasyonlar (düşük kemik mineral dansitesi, osteoporoz, gece körlüğü, ataksi, polinöropati, kanama diyatezi vb) ortaya çıkabilir. Makrobesinlerin ve mikrobesinlerin malabsorpsiyonu büyüme geriliği ve nutrisyonel eksiklikler ile sonuçlanır (7).

Ekzokrin pankreas yetmezliği tanısı

EPY tanısı için indirekt ve direkt fonksiyon testleri tanımlanmıştır. Ancak testlerde karşılaşılan iki temel sorun, EPY tanısı ve şiddetinin derecelendirilmesinde kullanılabilecek altın standart bir yöntem olmayışı ve kullanılan testlerin sadece ekzokrin pankreatik fonksiyon ciddi biçimde bozuk olduğunda pozitif sonuç vermesidir (8). İndirekt fonksiyon testleri genellikle noninvaziv testlerdir ve pankreas enzimlerinin veya bunların substrat yan ürünlerinin serum, dışkı, idrar veya nefesten ölçülmesine dayanır (7). Metodolojik sorunlar nedeniyle kan ve nefes testleri yaygın olarak kullanılamamaktadır.

Direkt test, pankreasın sekretin ve/veya kolesistokinin ile uyarılması sonrasında, duodenum ikinci kısmından pankreas sıvısının Dreiling tüpü veya endoskop ile aspire edilerek doğrudan toplanması ve analizi yöntemidir, ancak invaziv bir test olması nedeniyle nadiren tercih edilmektedir (5,9). İndirekt bir test olan 3 günlük fekal yağ ölçümü steatore tanısında altın standarttır. Pratikte uygulanması zor olan dışkıda yağ analizinde, erişkinlerde 100 g/gün yağ içeren 5 günlük bir diyetin son 3 gününde toplanan dışkıda yağ emilim oranı veya yağ miktarı hesaplanır. Bu süre zarfında yağın %93'ünden daha azının emilmesi veya günde 7 gramdan daha fazla yağ atılımı olması, pankreatik yetmezlik lehine yorumlanır. Süt çocuklarında erişkinlerden farklı olarak normal yağ emilim oranının ≥ %93 değil, ≥ %85 olduğu dikkate alınmalıdır (5). Diğer bir indirekt test; pankreasta üretilen elastaz-1 miktarının ölçüldüğü fekal elastaz-1 (FE-1) testidir ve günümüzde dışkı kantitatif yağ analizinin yerini almıştır. Fekal elastaz-1 testinin normal düzeyi > 200 µg/gr'dır, düzeyin < 200 µg/gr tespit edilmesi pankreatik yetmezlik ile uyumlu olarak değerlendirilir (10). Testin duyarlılığı %98-100, özgüllüğü ise %93-100 gibi yüksek düzeydedir (11). Rastgele tek bir dışkı numunesi üzerinde gerçekleştirilebilir ve özel numune kullanımı gerektirmez. Ancak hafif veya orta şiddette yetmezlik tanısında pozitif sonuç vermeyebilir. Sulu dışkı örneğinde, ciddi malnütrisyonlu hastalarda ve diyabet varlığında yanlış pozitiflikler görülebilir, analizin forme veya yarı forme dışkı örneğinden yapılmasına dikkat edilmelidir (5,12). Ancak EPY'nin bir laboratuvar tanısı olmayıp klinik bir tanı olduğu unutulmamalıdır. Klinik olarak EPY bulguları olan veya 2 ciddi mutasyon saptanmış olan hastalarda da, FE-1 testi sonucundan bağımsız olarak "pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT)" başlanabilir (5). EPY tetkikinde kullanılan indirekt ve direkt testler Tablo 1'de verilmiştir (7).

EPY olmayan KF hastalarında yılda bir olacak şekilde fekal elastaz testi ile pankreas fonksiyonunun değerlendirilmesi, yetersiz büyüme ya da nutrisyonel eksikliğin tespit edilmesi durumunda ise testin daha kısa süre içinde tekrarlanması önerilir (3).

Ekzokrin pankreas yetmezliğinde pankreatik enzim replasman tedavisi

EPY'de tedavinin amacı semptom ve bulguları gidermek ve nütrisyonel eksiklikleri düzeltmektir. Bu nedenle diyet düzenlemesi ve PERT uygulanır (3,13). PERT genellikle ağız yoluyla kullanılır. Pankreatik enzimler, gastrik asit tarafından inaktivasyonun önlenmesi amacıyla enterik kaplı tablet ya da mikrokürecikler olarak üretilirler (3). Bu nedenle çiğnenmemeli, ezilmemeli ve yemekle karıştırılmamalıdır. Ayrıca enzimler ısıya duyarlıdır ve ısı maruziyeti ile etkinliklerinde azalma olur. Enterik kaplı mikrokürecikler enterik kaplı tabletlere göre daha fazla etkilidirler. Küçük çocuklarda uygulama zorluğu söz konusu olduğunda kapsüller açılarak mikrokürecikler su ile ya da az miktarda anne sütü, formül süt, meyve suyu (ör: elma suyu), meyve püresi, yoğurt gibi asidik gıdalarla karıştırılarak verilebilir. PERT, pankreas fizyolojisine uygun olarak hemen yemek başlangıcında kullanılmalıdır. Uzun süren beslenmelerde ve tüple enteral beslenme uygulanan hastalarda enzim tedavisinin bir kısmı öğün başlangıcında bir kısmı öğün esnasında verilebilir. Yeterli dozda enzimin yağ içeren her ana ve ara öğünde alınması gereklidir (3,14). Anne sütü, formül süt ve beslenme desteği amaçlı kullanılan sıvı enteral beslenme solüsyonları kullanımı da PERT tedavisini gerektirir (14). Diyetin yağ içeriğinde orta zincirli yağ asitleri (MCT)'nin bulunmasının, sindirim ve emilimleri için daha az miktarda lipaza ihtiyaç olsa da, PERT tedavisini gerektirdiği akılda tutulmalıdır (14,15).

Tablo 1: Pankreas ekzokrin fonksiyon testleri (7).

İndirekt (non-invazif) fonksiyon testleri	Dışkı:	Fekal yağ ölçümü
		Fekal elastaz
		Fekal kimotripsin
	Serum:	İmmunoreaktif kimotripsinojen
		Lipaz
		Amilaz
	Nefes:	^{13}C mikst trigliserid testi
	İdrar:	Pancreolauryl test
Direkt (invazif) fonksiyon testleri	Dreiling tüp testi Endoskopik pankreatik fonksiyon testi	

Önerilen enzim dozu ilaç içeriğindeki lipaz ünitesi esas alınarak öğün başına veya tüketilen yağın gram miktarına göre ayarlanır. Başlangıç dozu dört yaşından küçük çocuklarda öğün başına 1000 ünite (U) lipaz/kg'dır, dört yaşından büyük çocuklara ise öğün başına 500 U lipaz/kg ile başlanması önerilir. Başlangıç dozu etkili olmadığında, ilaç miktarı öğün başına 2500 U lipaz/kg'a kadar artırılabilir. Ancak 10000 U lipaz/kg/gün'den daha yüksek enzim tedavisi karın ağrısı, diyare ve intestinal obstrüksiyon kliniği ile karakterize fibrozan kolonopati gelişimine neden olabilir (Tablo 2) (3,5,13,16).

KF tanılı süt çocuklarında her vizitte, daha büyük çocuk ve ergenlerde 3 ayda bir, erişkinlerde ise 6 ayda bir olacak şekilde büyüme, beslenme durumu ve gastrointestinal semptomlar dikkate alınarak pankreatik enzim replasman gereksiniminin ya da yeterliliğinin değerlendirilmesi önerilir (3). Uygun şekilde ve dozda PERT'e rağmen yeterli yanıt alınamaması durumunda asit baskılayıcı ajanlar (histamin 2 reseptör blokerleri, proton pompa inhibitörleri) kullanılabilir (3,14).

Pankreatik enzim preperatlarının uygulama esnasında ağız içinden yeterli temizlenememesi durumunda oral mukozal ülserler gelişebilir (3,14,15). Oral ve perianal irritasyon, alerjik reaksiyonlar ve fibrozan kolonopati PERT ilişkili olarak bildirilen diğer yan etkiler arasında sayılabilir (14,17).

Tablo 2: PERT uygulama dozları (3,15)

Yaş	PERT
Süt çocuğu (≤ 12 ay)	• 2000-4000 U lipaz/120 cc formül süt ya da anne sütü • 2000 U lipaz/diyetteki gr yağ içeriği
Çocuk (1-4 yaş) • Atıştırmalarda yarı doz	• 1000-2500 lipaz ünitesi/kg/öğün (maksimum 10000 U lipaz/kg/gün) • 2000-4000 U lipaz/diyetteki gr yağ içeriği
Çocuk (> 4 yaş) ve erişkin • Atıştırmalarda yarı doz	• 500 U lipaz/kg/öğün başlanarak ihtiyaca göre arttırılacak şekilde maksimum 2500 U lipaz/kg/öğün (ya da maksimum 10000 U lipaz/kg/gün) • 2000-4000 U lipaz/diyetteki gr yağ içeriği

Pratik noktalar

- EPY pankreatik enzim ve/veya bikarbonat salınımının azlığı olarak tanımlanır ve besin öğelerinin malabsorpsiyonu ile sonuçlanır. KF, çocuklarda ekzokrin pankreas yetmezliğinin en sık sebebidir.
- Tüm KF'li hastaların %85-90 kadarında EPY vardır.
- Fekal elastaz-1 ölçümü en sık kullanılan ve duyarlılığı yüksek olan indirekt (non invaziv) fonksiyon testi olup normal düzeyi > 200 μg/gr'dır.
- EPY olmayan KF hastalarında, yılda bir olacak şekilde fekal elastaz testi ile pankreas fonksiyonunun değerlendirilmesi, yetersiz büyüme ya da nutrisyonel eksikliğin tespit edilmesi durumunda testin daha erken tekrarlanması önerilir.
- EPY durumunda PERT ağız yoluyla uygulanır. Yeterli dozda enzimin yağ içeren her ana ve ara öğünde, hemen öğün başlangıcında alınması gereklidir. Önerilen dozlar, hastanın yaşı, ağırlığı ve diyetin yağ içeriğine göre değişkenlik gösterir. Maksimum önerilen doz olan 10000 U lipaz/kg/gün aşılmamalıdır.
- Pankreatik enzim preperatları çiğnenmemeli, ezilmemeli ve yemekle karıştırılmamalıdır.
- Küçük çocuklarda uygulama zorluğu söz konusu olduğunda, mikrosferler su ile ya da az miktarda anne sütü, formül süt, meyve suyu (ör: elma suyu), meyve püresi, yoğurt gibi asidik gıdalarla (pH < 5.5) karıştırılarak verilebilir.
- Anne sütü, formül süt ve beslenme desteği amaçlı kullanılan sıvı enteral beslenme solüsyonları kullanımı da PERT tedavisini gerektirir.
- MCT sindirim ve emilimi için daha az miktarda lipaza ihtiyaç olsa da diyetin yağ içeriğinde MCT bulunması PERT tedavisini gerektirir.

Kaynaklar

1. Hall JE. Secretory functions of the alimentary tract. In: Hall JE (ed). Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011: 773-88.
2. Gorelick FS, Pandol S, Jamieson JA. Structure-function relationships in the pancreatic acinar cell. In: Said HM (ed). Physiology of the Gastrointestinal Tract, 6th edn. Elseiver Inc., 2018: 869-94.
3. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr 2016; 35: 557-77.
4. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. Dig Dis Sci. 2015; 60: 1903-13.
5. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2017; 16 (Suppl 2): S70-8.
6. Wilschanski M, Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: a009746.
7. J Taylor C, Chen K, Horvath K, et al. ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:144-53.
8. Keller J, Aghdassi AA, LerchMM,Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function - clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009; 23: 425-39.
9. Patel N, Sellers ZM, Grover A, et al. Endoscopic pancreatic function testing (ePFT) in children: a position paper from the NASPGHAN Pancreas Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021; 72: 144-50.
10. Carroccio A, Verghi F, Santini B, et al. Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Dig Dis Sci 2001; 46:1335-42.
11. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 2004; 15): 322-6.
12. Hahn J-U, Kerner W, Maisonneuve P, et al. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. Pancreas 2008; 36: 274-8.
13. Wilschanski M, P Braegger C, Colombo C, et al. Highlights of the ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for ınfants and children with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 63: 671-5.
14. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 246-59.
15. Caliari S, Benini L, Sembenini C, et al. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. Scand J Gastroenterol 1996: 31; 90-4.
16. Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis. Pediatr Clin North Am 2016; 63: 679-98.
17. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002; 1: 51-75.

5.3. Pankreas ve Karaciğer Komplikasyonları

Kistik fibrozis (KF) hastalarında esas morbidite ve mortalite nedeni pulmoner hastalık ve bununla ilişkili komplikasyonlar olmakla birlikte gastrointestinal, pankreatik ve hepatobiliyer tutulum hastaların önemli bir kısmında görülmektedir. Bu klinik durumlar, beslenme, büyüme, akciğer fonksiyonları ve hayat kalitesi gibi hastalığın uzun dönem sonuçları üzerinde önemli etkilere sahiptir (1). Bu nedenle, KF ilişkili bu klinik durumlar hakkında farkındalığın yüksek olması semptomların erken saptanarak uygun şekilde tedavi edilmesine, hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesine, bu hastalıklarla ilişkili morbiditenin ve gelişebilecek olası komplikasyonların önüne geçilmesine olanak vererek hastaların bakım ve yönetimine katkı sağlar.

KF Transmembran Regulatör Proteini (KFTR), bağırsakları, pankreatik ve biliyer kanalları döşeyen epitel hücrelerinin apikal yüzlerinde bulunarak klor ve bikarbonat sekresyonunu kontrol eder (2, 3). Bu proteinin fonksiyon kaybı, sıvı ve bikarbonat sekresyonundaki bozukluğa bağlı olarak visköz ve asidik bir lüminal sekresyon içeriği oluşmasına yol açar. Bunun sonucunda ilgili organlarda ortaya çıkan parsiyel veya tam lüminal obstrüksiyon KF'in gastrointestinal, pankreatik ve hepatobiliyer bulgularından sorumlu tutulmaktadır (4).

Pankreas komplikasyonları

Pankreas, KF hastalarında akciğerleri takiben en sık etkilenen organdır. KF'te pankreatik hasarlanmanın intrauterin olarak, gebeliğin 17. haftası kadar erken bir dönemde başladığı, bebeklik ve erken çocukluk dönemine kadar devam ettiği bilinmektedir (5, 6). KF ilişkili pankreatik patolojilerin temelinde, viskozitesi artmış asidik lüminal içeriğin pankreatik kanallarda obstrüksiyona ve dilatasyona yol açarak, aktif formlarına bağırsak lümeninde dönüşmesi gereken sindirimden sorumlu önenzimlerin erken lüminal aktivasyonuna ve sonuç olarak, yerini zamanla fibröz dokunun aldığı kronik parankimal inflamasyona ve hasara neden olması yatar (4, 7, 8).

Ekzokrin pankreatik yetmezlik dışında, tekrarlayan pankreatit ve pankreatik kistler KF ilişkili önemli pankreatik klinik tablolardır.

Pankreatit

KF hastalarında akut tekrarlayan pankreatit atakları veya kronik pankreatit görülebilir. Bu hastalarda pankreatik fonksiyonların yeterli olması pankreatit gelişimi açısından bir risk faktörüdür (9, 10). Hafif mutasyonlara (sınıf IV-V) sahip olup ekzokrin pankreas fonksiyonları yeterli olan hastalarda pankreatik yetmezliği olanlara göre daha sıklıkla (%10,3' e karşı %0,5) pankreatit görülür (11). Ekzokrin pankreatik yetmezliği olmayan KF hastalarının yaklaşık %20'si yaşamları boyunca (tipik olarak ergenlik ve erişkinlik döneminde) en az bir kez pankreatit atağı geçirir (10, 12). Bu hastaların sadece %18'i tek bir pankreatit atağı geçirirken %60'ı akut rekürren pankreatite, kalan %22'si de kronik pankreatite ilerler (10). Hafif KFTR mutasyonlarının pankreatit geliştirme riski ile yakın ilişkisine rağmen, bu mutasyonları taşıyan bütün hastaların pankreatit geçirmemesi ve aynı mutasyonun taşıyıcılarının farklı fenotipik özellikler göstermesi KFTR mutasyonlarının pankreatit gelişiminde tek başına yeterli olmayabileceğini ve modifiye edici ek faktörlerin (alkol, sigara, toksinler, ilaçlar, hipertrigliseridemi, pankreatik divisum gibi anatomik anormallikler, SPINK, PRSS1 ve CTRC gibi diğer genetik faktörler) katkısının önemli olduğu düşüncesini ön plana çıkarmıştır (13, 14). KF'li hastalarda pankreatit geçirme riskinin ekzokrin pankreatik fonksiyonlar temel alınarak değerlendirildiği bir model ileri sürülmüştür. Bu kavramsal modele göre, KFTR fonksiyonu hiç olmayan ya da ileri derecede azalmış olan hastalarda ve KFTR fonksiyonu normale yakın olan bireylerde pankreatit gelişmesi düşük bir ihtimalken, bu iki durum arasında kalacak şekilde rezidüel KFTR fonksiyonu olanlar akut pankreatit açısından risk altındadır (10).

Akut rekürren ve kronik pankreatitli hastalarda KFTR gen mutasyonun gösterilmesi, KFTR disfonksiyonunun akut rekürren ve kronik pankreatite yatkınlığa yol açması ve KF hastalığının tek başvuru bulgusunun pankreatit olabilmesi, pankreatit ile KFTR gen mutasyonu arasındaki ilişkiyi destekleyen bulgulardır (14-16). Bu nedenle akut rekürren veya kronik pankreatiti olan hastalar KF açısından araştırılmalıdır (16). Tekrarlayan pankreatit atakları pankreatik fonksiyonların yeterli olduğu hastalarda pankreatik hasara neden olmakla birlikte bunun

ekzokrin pankreatik yetmezlik ve KF ilişkili diabetes mellitus gelişimine katkısı tartışmalıdır. Pankreasın ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarının, birçok farklı anatomik ve fonksiyonel ilişki üzerinden birbiriyle bağlantılı olduğu ve birlikte değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir (17).

Akut pankreatitin klinik belirtileri KF olmayan hastalardan farklı değildir. Epigastrik ağrı, sol veya sağ üst kadran ağrısı, sırta vuran kuşak tarzı ağrı (erişkinlerde çocuklara oranla daha sık görülür), iştahsızlık, bulantı, kusma ve serum amilaz ve lipaz değerlerinde yükseklik görülür (18). Başvuru yakınmaları nonspesifik olabildiğinden tekrar eden, açıklanamayan ve bulantı ve/veya kusma ile ilişkili karın ağrısı olan hastalarda klinik şüphe eşiği düşük tutulmalıdır (19). KF hastalarındaki akut pankreatit tanısı ve tedavisi genel akut pankreatit tanı ve tedavisinden farklı değildir (14). Bu amaçla hazırlanmış KF hastalarına spesifik rehberler bulunmayıp akut pankreatitin tanı ve tedavisine yönelik mevcut öneri ve rehberler KF hastaları için de kullanılabilir (18, 20). Hastaların özellikle hidrasyon durumlarına ve elektrolit dengelerine dikkat edilmelidir (19). KFTR modülatörleri ile tekli veya kombinasyon şeklinde tedavilerin KF hastalarında rekürren akut pankreatit riskini ve sıklığını azalttığı bildirilmiştir (21-24). Her ne kadar ekzokrin pankreatik yetmezliği olanlarda akut pankreatit beklenen bir komplikasyon değilse de KFTR modülatörleri ile tedavi edilen ekzokrin pankreatik yetmezliği olan hastalarda karın ağrısı ayırıcı tanısında akut pankreatitin mutlaka akılda tutulması önerilmektedir (17, 25).

Pankreatik kist

KF'te pankreasın radyolojik görünümü farklılık gösterebilir ve normal görünümde bir pankreas saptanabileceği gibi parsiyel veya tam lipomatöz değişim gösteren, mikrokistik veya makrokistik görünüme sahip veya tamamen atrofik özellikte bir pankreas görülebilir (26). KF'li hastalarda görülen pankreatik kistlerin boyut ve sayıları değişkendir. Bu kistler tipik olarak küçük olup (mikrokist, <1 cm), nadiren 1 cm'yi geçer (makrokist). Pankreas parankiminin farklı büyüklüklerde ve çok sayıda, epitelle döşeli gerçek kistlerle tamamen kaplanması "pankreatik sistozis" olarak bilinir ve nadir görülür (27, 28). Pankreatik sistozisi olan hastalar genellikle asemptomatiktir ve abdominal görüntülemeler sırasında insidental olarak tanı alırlar (29). Bununla birlikte karın ağrısı, erken doygunluk hissi ve bulantı gibi gastrointestinal yakınmalara neden olabilirler. Bu semptomların esas olarak kitle etkisiyle çevre doku ve organlara bası, lokal dolaşım bozukluğu veya kist içine kanama sonucu oluştuğu düşünülmektedir (14). Tanıda ilk basamak ultrasonografi olmakla birlikte MRI kistlerin yapısının ve çevre dokularla ilişkisinin değerlendirilmesinde daha doğru bilgi verir (14). Pankreatik kistlerin tedavisiyle ilgili net öneriler yoktur. Tedavi kararında en önemli parametre kistlerin neden olduğu klinik tablo olarak kabul edilmektedir (30). Tedavisiz yakın izlem bir seçenek olmakla birlikte endoskopik veya cerrahi girişimler planlanabilir (14, 30). Bu hasta grubunun farmakoterapiden de fayda görebileceği bildirilmiştir (30).

KF hastalarında genel popülasyona göre kanser riskinin arttığı düşünülmektedir (31, 32). Bazı belli KFTR mutasyonlarının pankreas kanseri gelişimi riskini artırdığı bildirilmiştir (33, 34).

Hepatobiliyer tutulum

KF ilişkili hepatobiliyer hastalıklar karmaşık patofizyolojik mekanizmalar sonucu gelişen farklı klinik tabloları kapsamaktadır (Tablo 1) (35). KFTR sadece intra ve ekstrahepatik safra kanallarını ve safra kesesini döşeyen epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunurken hepato-

Tablo 1: KF ilişkili hepatobiliyer hastalıklar

Karaciğer
Serum ALT, AST ve/veya GGT seviyelerinde artış
Karaciğer yağlanması
Neonatal kolestaz
Fokal biliyer siroz
Multilobuler siroz
Portal hipertansiyon (sirotik veya nonsirotik)
Karaciğer yetmezliği
Safra kesesi ve safra yolları
Mikro safra kesesi
Kolelitiyazis ve safra çamuru
Kolanjiyopati (intra- ve ekstrahepatik)
Safra kesesi hipokinezisi
Kolanjiyokarsinom

ALT: Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **GGT:** Gama-glutamiltranspeptidaz

sitlerde ve diğer karaciğer hücrelerinde bulunmaz (36). KFTR fonksiyonunun olmaması veya azalması safranın akışkanlığını ve alkalinizasyonunu azaltarak intrahepatik safra kanallarının koyulaşmış safra ile tıkanmasına, toksik safra asitlerinin ve sitokinlerin açığa çıkmasına, hepatosit zedelenmesine ve sonuçta biliyer fibrozis gelişmesine yol açmaktadır (37, 38). KFTR modülatörleri ile tedavinin hepatobiliyer tutulum üzerindeki etkileriyle ilgili veriler kısıtlıdır. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere KF hasta kayıt sistemlerinden alınan veriler KFTR modülatör tedavisi alan hastalarda almayanlara göre daha az sıklıkta hepatobiliyer komplikasyon (kolelitiyazis, siroz, siroz komplikasyonları, karaciğer yağlanması, karaciğer enzimlerinde anormallik) rapor edildiğine işaret etmektedir (39). KFTR modülatör tedavisinin karaciğer yağlanmasında belirgin düzelme sağladığı bildirilmiş ve bunun KFTR fonksiyonlarının düzelmesine bağlı olarak gelişen yağ metabolizması değişikliklerinin sonucu olduğu ileri sürülmüştür (40). KFTR modülatörlerinin hepatobiliyer komplikasyonları önleme ve düzeltmedeki rolüne yönelik daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (41).

Karaciğer tutulumu

KF ilişkili karaciğer hastalığı nonspesifik bir terim olup birçok farklı patolojiyi temsil etmektedir. KF ilişkili karaciğer hastalığı için önerilmiş bir fenotipik sınıflandırma Tablo 2'de özetlenmiştir (42). Karaciğer hastalığı sıklıkla çocukluk döneminde, yaşamın ilk on yılı içinde tanı alır (43). Bununla birlikte erişkin başlangıçlı karaciğer hastalığı da önemli bir sorundur ve karaciğer hastalığı açısından ikinci pikin otuzlu yaşlar civarında görüldüğü bildirilmiştir (44). Genç yaş, erkek cinsiyet, ekzokrin pankreatik yetmezlik, her iki allelde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonların olması şiddetli karaciğer hastalığı açısından risk-faktörleri olarak bildirilmiştir (45).

KF ilişkili karaciğer hastalığı solunum yetmezliği ve transplantasyon ilişkili komplikasyonları takiben mortalitenin en sık görülen üçüncü nedenidir ve toplam mortalitenin %3,2'sinden sorumludur (46, 47). KF hastalarında görülen patognomonik karaciğer lezyonu fokal biliyer sirozdur (43). Hastaların bir kısmında fokal biliyer siroz zaman içinde multilobüler siroza ilerleyerek portal hipertansiyona ve bununla ilişkili komplikasyonlara neden olur (48). KF ilişkili karaciğer hastalığının kabul görmüş bir tanımının olmaması, hastaların çoğunun asemptomatik olması ve tanıya yönelik spesifik noninvazif tetkiklerin olmaması gibi nedenlerle KF hastalarında karaciğer hastalığının gerçek prevalansını bilmek güçtür (49). Hastaların %20-30'unda fokal biliyer siroz gelişirken şiddetli KF ilişkili karaciğer hastalığı (multilobüler siroz ve portal hipertansiyon) prevalansı %5-10 olarak rapor edilmiştir (45). Bu hastaların %90'ı ortalama 10-11 yaşlarında olmak üzere 20 yaş itibariyle tanı alırken yalnızca %3'ü 30 yaşından sonra tanı alır (49). Eş zamanlı olarak alfa-1-antitiripsin eksikliği olan hastalarda (alfa-1-antitiripsin Z alleli taşıyıcılarında) KF ilişkili siroz gelişmesi riski 7 kat fazladır

Tablo 2: KF ilişkili karaciğer hastalığı için önerilen fenotipik sınıflama

1. Multilobüler siroz (görüntüleme, biyopsi veya elastografi)
a. Portal hipertansiyon olmadan
b. Portal hipertansiyonla birlikte
c. Karaciğer yetmezliğiyle birlikte
2. Sirozun eşlik etmediği karaciğer tutulumu (aşağıdakilerden biri veya daha fazlası ile gösterilmiş)
a. Artmış ALT (1,5 x NÜS)
i. Persistan (6 aydan uzun bir süre içinde 2-3 anormal değer)
ii. İntermitan
b. Artmış GGT
i. Persistan (6 aydan uzun bir süre içinde 2-3 anormal değer)
ii. İntermitan
c. Ultrasonografi anormallikleri
i. Heterojen olarak artmış ekojenite
ii. Homojen olarak artmış ekojenite
d. Karaciğer yağlanması (biyopside)
e. Karaciğer fibrozisi (biyopside)
f. Hepatomegali
g. Portal hipertansiyon
i. Hipersplenizm
ii. Özofageal veya gastrik varisler
3. Karaciğer tutulumu bulgusu olmaması (Normal muayene, görüntüleme, ALT, GGT)

ALT: Alanin aminotransferaz, **GGT:** Gama-glutamiltranspeptidaz, **NÜS:** Normalin üst sınırı

(50). KF hastalarında non-sirotik portal hipertansiyon da görülebilir ve obliteratif portal venopatiye bağlı olabileceği düşünülmektedir (49, 51).

Asemptomatik hipertransaminazemi, KF hastalarında nadir olmayan bir bulgudur. Karaciğer enzimlerinde nonspesifik yükselmeler yaşamın ilk bir yılı içinde yaygındır (bebeklerin %50'ye kadarında görülebilir) ve genellikle 2-3 yaş itibariyle normale döner (52). On iki yaş itibariyle KF'li çocukların %41'inde karaciğer enzimlerinde anormallik bildirilmiştir (53). Hastalığın seyri sırasında, özellikle de pulmoner alevlenme dönemlerinde veya ilaç kullanımına bağlı olarak geçici transaminaz yükseklikleri saptanabilir.

Karaciğer yağlanması KF'te sık görülen bir karaciğer bulgusudur ve prevalansı %23-70 aralığında bildirilmiştir (37, 54). Malnütrisyon, hastalık temelinde gelişen metabolik bozukluklar (safra asidi ve fosfolipid metabolizmasında), nütrisyonel eksiklikler (kolin, karnitin, esansiyel yağ asitleri gibi) ve KFTR disfonksiyonu hepatosteatozdan sorumlu tutulabilir (37, 55). Fizik muayenede düzgün kenarlı ve yumuşak hepatomegali saptanabilir. Transaminaz yüksekliği tabloya eşlik edebilir. Ultrasonografide karaciğer parankiminde homojen ekojenite artışı görülür. KF ilişkili hepatosteatozun tedavisinde beslenme rehabilitasyonu yağlanmanın düzelmesine katkı sağlayabilir (55).

KF'nin en erken karaciğer tutulumu kendini neonatal kolestaz ile gösterir. Patofizyolojisinde safra yollarının koyulaşmış safra ile tıkanması yer alır (56). Eşlik eden mikro safra kesesi ya da safra kesesi yokluğu biliyer atrezi açısından tanısal karmaşa yaratabilir (57, 58). Neonatal kolestaz, yenidoğan tarama programında tanı alan hastaların sadece %5,7'sinde bildirilmekle birlikte KF hastalarındaki insidansının genel term yenidoğan popülasyonuna göre 140 kat fazla olduğu düşünülmektedir (55, 59). Mekonyum ileusu kolestaz gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Mekonyum ileusu olan hastalarda olmayanlara göre kolestaz gelişme riski yaklaşık 30 kat artmıştır (59). KF ilişkili neonatal kolestazın belirti ve bulguları nonspesifiktir. Sarılık, akolik dışkılama, hepatomegali, splenomegali, hipoalbüminemi, indirekt hiperbilirübinemi, karaciğer enzimlerinde yükseklik görülebilir (56, 60). Açıklanamayan kolestazı olan bebeklerde KF ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (61). KF hastalarında kolestazın spesifik bir tedavisi olmayıp destek tedavisi verilir. Kolestazın yağ malabsorbsiyonuna ve beslenme bozukluğuna katkıda bulunabileceği akılda tutularak hastalar beslenme, büyüme ve yağda eriyen vitamin eksiklikleri açısından yakın takip edilmelidir. Rutin kullanımını önerecek yeterli kanıt düzeyi olmamakla birlikte ursodeoksikolik asit koleretik etkisi üzerinden fayda sağlayabilir. Kolestaz genellikle destek tedavisi ile spontan olarak gerileyerek düzelir (60).

KF hastalarında karaciğer tutulumu çoğunlukla subklinik seyreder ve hastalar belirgin karaciğer hasarı gelişene kadar uzun süre asemptomatik kalabilir. Karaciğer hastalığının en sık klinik bulgusu muayenede saptanan hepatomegalidir. Multilobuler siroz ve portal hipertansiyon gelişmesi durumunda karaciğer sert ve nodüler şekil alır. Karaciğer sol lobu daha belirgindir ve splenomegali tabloya eşlik eder. İlerlemiş vakalarda kronik karaciğer hastalığının fizik muayene bulguları (sarılık, kaşıntı izleri, spider nevüs, karın yüzeyel venlerinde belirginleşme, karın distansiyonu ve asit, palmar eritem, çomak parmak, periferik ödem gibi) saptanabilir.

Laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri ve karaciğer biyopsisi KF ilişkili karaciğer hastalığının tanısında, şiddetini belirlemede ve takibinde kullanılabilir. Tanıda karaciğer enzimlerinin (ALT, AST, ALP ve GGT) katkısı oldukça sınırlıdır. Bu enzimler KF ilişkili karaciğer hastalığı açısından sensitif ve spesifik olmadığı gibi şiddetli hastalık gelişimini öngörmede de yetersizdirler. Şiddetli karaciğer fibrozisi olan KF hastalarının dörtte birinde ALT normal düzeylerde bulunmuştur (54). Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalar KF ilişkili karaciğer hastalığının yanı sıra sık görülen diğer karaciğer hastalığı nedenleri açısından da değerlendirilmelidir (52). İzole transaminaz yüksekliği karaciğer yağlanmasının, persistan olarak yüksek GGT biliyer patolojilerin habercisi olabilir. Portal hipertansiyon ve splenomegali varlığında trombositopeni gelişebilir. Erken dönemde genellikle korunmuş olmakla birlikte izlemde karaciğer sentez fonksiyonlarını gösteren testler (INR, albümin) bozulabilir.

Hepatobiliyer ultrasonografi ile hepatik ve portal venöz doppler ultrasonografi KF ilişkili karaciğer hastalığını değerlendirmede noninvazif ve ulaşılması kolay görüntüleme yöntemleri olarak kullanılabilir. Ultrasonografi, karaciğer hastalığını saptamada klinik ve biyokimyasal bulgulara göre daha duyarlıdır. Anormal karaciğer ekopaterni saptanan hastaların üçte ikisinde ve portal hipertansiyon saptanan hastaların yarısında klinik ve biyokimyasal olarak karaciğer hastalığı bulgusu saptanmadığı bildirilmiştir (62). Ancak normal ultrasonografi bulgularının belirgin karaciğer fibrozisiyle birlikte olabileceği akılda tutulmalıdır (63). Parsiyel veya diffüz ekojenite artışı (karaciğer yağlanması), periportal ekojenite artışı (fokal biliyer siroz), nodüler görünüm, sağ lob atrofisi ve kaudat lob hipertrofisi (multilobüler siroz), splenomegali, portosistemik şantlar, portal vende hepatofugal akım, asit (portal hipertansiyon) gibi bulgular ultrasonografide saptanabilir (64).

Fibrozisi ve sirozu göstermede altın standart olsa da invazif olması, yamasal tutulum nedeniyle karaciğer lezyonlarını atlama olasılığı ve olası komplikasyonları nedeniyle karaciğer biyopsisi rutin olarak uygulanmamaktadır. Günümüzde fibrozisin laboratuvar [APRI (Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi) ve FIB-4 (Fibrozis-4) skorları] ve görüntüleme yöntemleri (transient elastografi, manyetik rezonans elastografi) yoluyla noninvazif olarak değerlendirilmesi de mümkündür (65). KF ilişkili karaciğer hastalığının tanı kriterleri Tablo 3'de özetlenmiştir (52).

KF'te karaciğer hastalığının izlem ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalıdır. Rehber önerileri KF ilişkili karaciğer hastalığı açısından hastaların yıllık olarak taranması yönündedir (52). Bu amaçla hepatosplenomegalinin değerlendirilmesi için karın muayenesi, ALT, AST, GGT, ALP, albümin, bilirübinler, INR ve tam kan sayımını içerecek şekilde laboratuvar tetkikleri ve abdomen ultrasonografisi yapılmalıdır. Hastalar Hepatit A ve B immüniteleri yönünden değerlendirilmeli ve gerekli olduğu durumlarda aşılamaları tamamlanmalıdır. Portal hipertansiyonu ve varisleri olan hastalarda salisilik asit ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. KF ilişkili karaciğer hastalığında ursodeoksikolik asit tedavisiyle (doz, süre, başlama ve kesme kriterleri) ilgili kesin öneriler yoktur. Rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt bulunmadığı yakın zamanlı bir Cochrane derlemesinde belirtilmiştir (66). Bununla birlikte özellikle hafif tutulumu olanlarda karaciğer hastalığının ilerlemesini engelleyebileceği ve 15-20 mg/kg/gün dozunda kullanılabileceği belirtilmektedir (65, 67).

Karaciğer hastalığı olan KF hastalarında optimum beslenmenin sağlanması çok önemlidir. KF'li hastaların beslenmesi için yapılan öneriler bu hasta grubu için de geçerlidir. Sağlıklı yaşıtlarına göre yüksek enerjili (%150'si kadar) ve yağ içeriği yüksek (toplam enerjinin %40-50'si kadar olacak şekilde) bir diyet verilmelidir. Diyetin orta zincirli trigliseridler açısından desteklenmesi ve diyetin çoklu doymamış yağ asidi içeriğine özen gösterilmesi önerilmektedir. Dekompanse karaciğer yetmezliği ve hepatik ensefalopati bulgusu olmadıkça protein kısıtlamasına gerek yoktur. Yağda eriyen vitamin destekleri eksiksiz olarak verilmeli ve düzeyleri yıllık olarak izlenmelidir. Uzun zincirli yağ asitlerinin ve esansiyel yağ asitlerinin etkin

Tablo 3: KF ilişkili karaciğer hastalığı için tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az 2 tanesinin varlığında KF ilişkili karaciğer hastalığı düşünülmeli
Hepatomegali ve/veya splenomegali – fizik muayenede saptanmış ve ultrasonografi ile onaylanmış
Karaciğer enzim anormallikleri – 12 aylık bir süre içinde en az 3 ardışık değerlendirmede ALT, AST ve GGT seviyelerinin normalin üst sınırının üzerinde saptanması ve diğer olası karaciğer hastalığı nedenlerinin ekarte edilmesi
Ultrasonografik bulgular – karaciğer (artmış ve/veya heterojen ekojenite, ekopaternde kabalaşma, nodülarite), portal hipertansiyon (splenomegali, splenorenal anastomozlar, kollateral venler, asit) ve safra yolu (safra yollarında dilatasyon) bulguları
Karaciğer biyopsisi bulguları – tanısal şüphe varlığında

ALT: Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **GGT:** Gama-glutamiltranspeptidaz

emilimini sağlayacak şekilde optimum pankreatik enzim replasman tedavisi verilmelidir. Sirozu ve portal hipertansiyonu olan hastalarda asit gelişimi riski nedeniyle aşırı tuz tüketiminden kaçınılmalıdır. Beslenme hedeflerine ulaşılamayan hastalar oral beslenme takviyeleri ve tüple beslenme açısından değerlendirilmelidir (52, 65, 68).

KF ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalar siroz ve komplikasyonlarının gelişimi açısından dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Portal hipertansiyon KF'te karaciğer hastalığının önemli ve ağır bir komplikasyonudur. Siroza sekonder olabileceği gibi perisinüzoidal portal venopatiye bağlı nonsirotik olarak da görülebilir (65). Özofagus varislerine, splenomegaliye ve hipersplenizme neden olur. Varisler karaciğer hastalığı olanların %10-70'inde görülebilir ve karaciğer hastalığının tanısı sırasında hastaların dörtte birinde saptanabilir (65). Varis kanaması en korkulan komplikasyondur ve yönetimi KF olmayan hastalardan farklı değildir (69). Yan etkileri nedeniyle nonselektif beta blokerlerin KF hastalarında varis profilaksisi amacıyla kullanımında dikkatli olunmalıdır. Tedaviye dirençli nadir vakalarda transjuguler intrahepatik portosistemik şant işlemi veya portosistemik şant cerrahisi gerekebilir.

Tedaviye dirençli portal hipertansiyon komplikasyonlarının veya son dönem karaciğer yetmezliğinin gelişmesi halinde hasta karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir. KF hastalarında karaciğer nakli için önerilmiş olan endikasyon ve kontrendikasyonlar Tablo 4'te özetlenmiştir (65). KF'li çocuk ve erişkinlerde karaciğer nakli sonrası 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %85,8 ve %72,7 olarak bildirilmiştir ve uzun dönem sonuçları diğer endikasyonlara göre daha kötüdür (70). Karaciğer-akciğer veya karaciğer-kalp-akciğer nakli gerekebilir ancak sonuçlar izole karaciğer nakline göre daha kötüdür (71).

Tablo 4. KF ilişkili karaciğer hastalığında karaciğer nakli endikasyonları ve kontrendikasyonları

Endikasyonlar	
Kuvvetli	1. Hipoalbüminemi ve koagülopatiyle birlikte ilerleyici hepatik fonksiyon bozukluğu (vitamin K ile düzeltilemeyen koagülopati, diğer nedenlere bağlanamayan kolestaz) 2. Portal hipertansiyon komplikasyonları (medikal ve endoskopik yöntemler ile kontrol altına alınamayan tedaviye dirençli varis kanamaları) 3. Hepatopulmoner veya portopulmoner sendrom 4. Belirgin hepatik ensefalopati 5. Hepatorenal sendrom
Tartışmalı	1. Pulmoner fonksiyonlarda bozulma (FEV1/FVC <%50) ve hastane yatışı gerektiren akciğer enfeksiyonlarının sıklığı ve şiddetinde artış 2. Yoğun beslenme rehabilitasyonuna cevap vermeyen şiddetli malnütrisyon
Kontrendikasyonlar	
Mutlak	1. Küratif tedavisi olmayan ekstrahepatik maligniteler 2. Naklin yaşamı sürdürmek için yeterli olamayacağı çoklu organ hastalıkları 3. Kontrol altında olmayan sistemik veya pulmoner enfeksiyon, aktif alevlenme veya veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu 4. Medikal tedaviye cevap vermeyen şiddetli porto-pulmoner hipertansiyon
Rölatif	1. Hepatoselüler karsinom 2. Nakle uygun olmayacak şekilde uyumsuzluk ve psikososyal sorunlar 3. Kontrol altına alınmayan KF ilişkili diyabetes mellitus 4. Madde kullanımı 5. Şiddetli kardiyopulmoner hastalık 6. Çoklu direnç özelliği olan organizmalarla enfeksiyon/kolonizasyon (*Burkholderia cenocepacia, Mycobacterium abscessus* gibi)

Biliyer sistem tutulumu

KF hastalarında ekstrahepatik biliyer sistem de etkilenir. Mikro safra kesesi, kolelitiyazis, safra çamuru ve kolanjiyopati KF ilişkili safra yolu patolojileridir. KF'li hastaların otopsilerinde mikro safra kesesi sıklığı %23 olarak bildirilmiştir (72). Kolelitiyazis ve safra çamuru da nadir olmayıp hastaların dörtte birinde görülebilir (35). KF hastalarında neden safra taşı oluştuğu net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte kolestaz, safra kesesi hipokinezisi, artmış kalsiyum müsin bağlanması, düşük biliyer pH ve artmış enterohepatik sirkülasyonun rol aldığı multifaktöriyel bir patogenezin varlığı olası görünmektedir (73, 74). KF hastalarındaki safra taşlarının çoğunlukla pigment taşları olduğu ve ursodeoksikolik asit tedavisine iyi yanıt vermediği bildirilmiştir (75-77). Hastaların çoğu asemptomatiktir ve görüntüleme yöntemleri sırasında insidental olarak tanı alır (49). Kolesistektomi açısından değerlendirme gerektiren semptomatik safra kesesi hastalığı hastaların %4'üne kadarında görülebilir (78). Sağ üst kadran ağrısı olan KF hastalarında safra kesesi hastalığı açısından klinik şüphe eşiğinin düşük tutulması, şüphe varlığında ultrasonografinin erken yapılması, cerrahi gerektiren safra kesesi hastalığı olanlarda göğüs hastalıkları ve anesteziyoloji uzmanlarının olduğu multidisipliner bir ekip tarafından cerrahi riskin değerlendirilmesi, kolesistektomi geçiren hastalarda morbiditeyi azaltmak amacıyla erken beslenme, solunum fonksiyonlarının ve solunum yolu enfeksiyonlarının yakın monitörizasyonu ve distal intestinal obstrüksiyon sendromunun önlenmesi için bağırsak hareketlerinin sağlanması gibi perioperatif bakım önlemlerinin alınması önerilmektedir (79).

KF hastalarında görülen bir diğer safra yolu patolojisi de kolanjiyopatidir (35). Büyük safra kanallarında, sklerozan kolanjite benzer şekilde biliyer striktürler ve segmental dilatasyonlar, ana safra kanalında diffüz daralma veya fokal striktürler ve intra ve ekstrahepatik safra kanallarında taş oluşumu görülebilir (64). Obstrüktif sarılık, kolestaz, rekürren bakteriyel kolanjit ve kolanjiyokarsinom kolanjiyopatinin olası komplikasyonlarıdır (79). Tanıda laboratuvar (ALT, AST, ALP, GGT, bilirübinler, albümin ve INR) ve görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi ve manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi) kullanılabilir (79). Kolestatik sarılık ve kaşıntı varlığında yağda eriyen vitamin desteklerinin gözden geçirilmesi ve kaşıntının medikal tedavisinin düzenlenmesi gerekir (79). Ursodeoksikolik asit koleretik etkisinden faydalanmak için yüksek olmayan dozlarda (15-20 mg/kg/gün) kullanılabilir (55, 79). Koledokolitiyazis, semptomatik dominant striktür, refrakter intrahepatik litiyazis ve rekürren kolanjit varlığında antibiyotik tedavisi, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, perkütan transhepatik drenaj veya cerrahi girişim gerekebilir (55, 79). Büyük safra kanallarındaki etkilenmeye ek olarak intrahepatik biliyer kanallar da tutulmakta ve fokal biliyer siroz gelişimi açısından zemin oluşturmaktadır (55).

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada KF hasta kayıt sistemi verilerine göre KF hastalarında safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları ilişkili kanser insidansı da normal popülasyona göre artmıştır (32, 80). Gözlenen kanserlerin beklenen kanserlere oranı organ nakli yapılmamış KF hastalarında 11,4 (%95 CI 3,6-27,4) iken herhangi bir organ nakli yapılmış hastalarda bu oran 31,9 (%95 CI 1,6-159,0) olarak bildirilmiştir (32).

Pratik Noktalar

- Pankreatik ve hepatobiliyer tutulum hastaların önemli bir kısmında görülmekte olup beslenme, büyüme, akciğer fonksiyonları ve hayat kalitesi gibi hastalığın uzun dönem sonuçları üzerinde önemli etkilere sahiptir.
- KF hastalarında pankreatik fonksiyonların yeterli olması pankreatit gelişimi açısından bir risk faktörüdür.
- Akut rekürren veya kronik pankreatiti olan hastalar KF açısından araştırılmalıdır.
- KF hastalarındaki akut pankreatit tanısı ve tedavisi genel akut pankreatit tanı ve tedavisinden farklı değildir. Tedavide hastaların hidrasyon durumuna ve elektrolit dengesine dikkat edilmelidir.
- KF ilişkili karaciğer hastalığı sıklıkla yaşamın ilk on yılı içinde tanı alır ve mortalitenin en sık görülen üçüncü nedenidir.
- KF ilişkili karaciğer hastalığı açısından hastalar yıllık olarak taranmalıdır.

- Karaciğer hastalığı olan KF hastalarında optimum beslenmenin sağlanması çok önemlidir.
- Rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt bulunmamakla birlikte KF ilişkili karaciğer hastalığı olanlar ursodeoksikolik asit tedavisinden fayda görebilir.
- Portal hipertansiyon ve buna ikincil varis kanaması KF ilişkili karaciğer hastalığının önemli ve ağır komplikasyonlarıdır.
- Tedaviye dirençli portal hipertansiyon komplikasyonları veya son dönem karaciğer yetmezliği gelişen hastalar karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis. Pediatr Clin North Am 2016; 63: 679-98.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med 2005; 352: 1992-2001.
3. Borowitz D. CFTR, bicarbonate, and the pathophysiology of cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2015; 50 (Suppl 40): S24-S30.
4. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. Dig Dis Sci 2015; 60: 1903-13.
5. Gibson-Corley KN, Meyerholz DK, Engelhardt JF. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. J Pathol 2016; 238: 311-20.
6. Szeifert GT, Szabo M, Papp Z. Morphology of cystic fibrosis at 17 weeks of gestation. Clin Genet 1985; 28: 561-5.
7. Durie PR, Forstner GG. Pathophysiology of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. J R Soc Med 1989; 82: 2-10.
8. Sturgess JM. Structural and developmental abnormalities of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1984; 3 (Suppl 1): S55-66.
9. Sabharwal S. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. Gastroenterol Hepatol (NY) 2016; 12: 43-7.
10. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. Gastroenterology 2011; 140: 153-61.
11. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. Pediatrics 2005; 115: e463-9.
12. Hegyi P, Wilschanski M, Muallem S, et al. CFTR: A new horizon in the pathomechanism and treatment of pancreatitis. Rev Physiol Biochem Pharmacol 2016; 170: 37-66.
13. Durno C, Corey M, Zielenski J, et al. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. Gastroenterology 2002; 123: 1857-64.
14. Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2017; 16 (Suppl 2): S79-S86.
15. Xiao Y, Yuan W, Yu B, et al. Targeted gene next-generation sequencing in chinese children with chronic pancreatitis and acute recurrent pancreatitis. J Pediatr 2017; 191: 158-63.
16. Baldwin C, Zerofsky M, Sathe M, et al. Acute recurrent and chronic pancreatitis as ınitial manifestations of cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorders. Pancreas 2019; 48: 888-93.
17. Sellers ZM. Pancreatic complications in children with cystic fibrosis. Curr Opin Pediatr 2020; 32: 661-7.
18. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, et al. Management of acute pancreatitis in the pediatric population: a clinical report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66: 159-76.
19. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17: 153-78.
20. Sellers ZM, Dike C, Zhang KY, et al. A unified treatment algorithm and admission order set for pediatric acute pancreatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019; 68: e109-e11.
21. Carrion A, Borowitz DS, Freedman SD, et al. Reduction of recurrence risk of pancreatitis in cystic fibrosis with ıvacaftor: case series. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66: 5).1-4.
22. Akshintala VS, Kamal A, Faghih M, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators reduce the risk of recurrent acute pancreatitis among adult patients with pancreas sufficient cystic fibrosis. Pancreatology 2019; 19: 1023-6.
23. Johns JD, Rowe SM. The effect of CFTR modulators on a cystic fibrosis patient presenting with recurrent pancreatitis in the absence of respiratory symptoms: a case report. BMC Gastroenterol 2019; 19: 123.
24. Kounis I, Levy P, Rebours V. Ivacaftor CFTR potentiator therapy is efficient for pancreatic manifestations in cystic fibrosis. Am J Gastroenterol 2018; 113: 1058-9.
25. Petrocheilou A, Kaditis AG, Loukou I. Pancreatitis in a patient with cystic fibrosis taking ivacaftor. Children (Basel) 2020; 7: 6.
26. Feigelson J, Pecau Y, Poquet M, et al. Imaging changes in the pancreas in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of 55 cases seen over a period of 9 years. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 15).-51.
27. Dewar AL, Connett GJ. Diffuse microcystic pancreatic enlargement in a cystic fibrosis patient causing severe gastrointestinal symptoms and successfully treated by total pancreatectomy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 26: 5).4-7.
28. Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, et al. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1996; 16: 871-93.
29. Hatziagorou E, Kampouras A, Sidiropoulou M, et al. Pancreatic cystosis in two adolescents with cystic fibrosis. Case Rep Pediatr 2016; 2016: 5321785.

30. Desai CS, Vonderau JS, McCall R, et al. Pancreatic cystosis in patients with cystic fibrosis: A qualitative systematic review. Pancreatology 2018; 18: 700-4.
31. Maisonneuve P, Marshall BC, Lowenfels AB. Risk of pancreatic cancer in patients with cystic fibrosis. Gut 2007; 56: 1327-8.
32. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 122-9.
33. McWilliams RR, Petersen GM, Rabe KG, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations and risk for pancreatic adenocarcinoma. Cancer 2010; 116: 203-9.
34. Hamoir C, Pepermans X, et al. Clinical and morphological characteristics of sporadic genetically determined pancreatitis as compared to idiopathic pancreatitis: higher risk of pancreatic cancer in CFTR variants. Digestion 2013;87: 229-39.
35. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2013; 12: 116-24.
36. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, et al. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. Gastroenterology 1993; 105: 1857-64.
37. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2007; 13: 529-36.
38. Van de Peppel IP, Bertolini A, Jonker JW, et al. Diagnosis, follow-up and treatment of cystic fibrosis-related liver disease. Curr Opin Pulm Med 2017; 23: 562-9.
39. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. Thorax 2018; 73: 731-40.
40. Hayes D, Jr., Warren PS, McCoy KS, Sheikh SI. Improvement of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60: 578-9.
41. Sergeev V, Chou FY, Lam GY, et al. The extrapulmonary effects of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2020; 17: 147-54.
42. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes F, et al. Cystic fibrosis-related liver disease: research challenges and future perspectives. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65: 443-8.
43. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. Hepatology 2002; 36: 1374-82.
44. Koh C, Sakiani S, Surana P, et al. Adult-onset cystic fibrosis liver disease: Diagnosis and characterization of an underappreciated entity. Hepatology 2017; 66: 591-601.
45. Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, et al. Features of Severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14: 1207-15.
46. Toledano MB, Mukherjee SK, Howell J, et al. The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study. PLoS One 2019; 14: e0212779.
47. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic fibrosis. Pediatr Rev 2021; 42: 55-67.
48. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28 (Suppl 1): S1-13.
49. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13: 175-85.
50. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. JAMA 2009; 302: 1076-83.
51. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. Lancet 2021; 397: 2195-211.
52. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. J Cyst Fibros 2011;10 (Suppl 2): S29-36.
53. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. J Hepatol 2004; 41: 920-5.
54. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. Hepatology 2011; 53: 193-201.
55. Gabel ME, Galante GJ, Freedman SD. Gastrointestinal and hepatobiliary disease in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2019; 40: 825-41.
56. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1996; 75: 67-70.
57. Greenholz SK, Krishnadasan B, Marr C, Cannon R. Biliary obstruction in infants with cystic fibrosis requiring Kasai portoenterostomy. J Pediatr Surg 1997; 32: 175-9.
58. Perkins WG, Klein GL, Beckerman RC. Cystic fibrosis mistaken for idiopathic biliary atresia. Clin Pediatr (Phila) 1985;24:107-9.
59. Leeuwen L, Magoffin AK, Fitzgerald DA, et al. Cholestasis and meconium ileus in infants with cystic fibrosis and their clinical outcomes. Arch Dis Child 2014; 99: 443-7.
60. Shapira R, Hadzic N, Francavilla R, et al. Retrospective review of cystic fibrosis presenting as infantile liver disease. Arch Dis Child 1999; 81: 125-8.
61. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in ınfants: joint recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64: 154-68.
62. Lenaerts C, Lapierre C, Patriquin H, et al. Surveillance for cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease: early ultrasound changes and predisposing factors. J Pediatr 2003; 143: 343-50.
63. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, Lewindon PJ. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. J Cyst Fibros. 2008; 7: 215-21.

64. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. Eur J Radiol 2007; 61: 11-7.
65. Valamparampil JJ, Gupte GL. Cystic fibrosis associated liver disease in children. World J Hepatol 2021; 13: 1727-42.
66. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev 2017; 9: CD000222.
67. Van der Feen C, van der Doef HP, van der Ent CK, Houwen RH. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2016; 15: 834-8.
68. Saxby N PC, Kench A, King S, Crowder T and the Australian and New Zealand Cystic Fibrosis Nutrition Guideline Authorship Group. Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand. Bell SC, editor. Sydney: Thoracic Society of Australia and New Zealand; 2017.
69. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology 2017; 65: 310-35.
70. Mendizabal M, Reddy KR, Cassuto J, et al. Liver transplantation in patients with cystic fibrosis: analysis of United Network for organ sharing data. Liver Transpl 2011; 17: 243-50.
71. Morrell MR, Kiel SC, Pilewski JM. Organ transplantation for cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2019; 40: 842-56.
72. Esterly JR, Oppenheimer EH. Observations in cystic fibbrosis of the pancreas. I. The gallbladder. Bull Johns Hopkins Hosp 1962; 110: 247-55.
73. Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012; 36: 122-9.
74. Kuver R, Lee SP. Calcium binding to biliary mucins is dependent on sodium ion concentration: relevance to cystic fibrosis. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 314: 330-4.
75. Colombo C, Bertolini E, Assaisso ML, et al. Failure of ursodeoxycholic acid to dissolve radiolucent gallstones in patients with cystic fibrosis. Acta Paediatr 1993; 82: 562-5.
76. Angelico M, Gandin C, Canuzzi P, et al. Gallstones in cystic fibrosis: a critical reappraisal. Hepatology 1991; 14): 768-75.
77. Lambou-Gianoukos S, Heller SJ. Lithogenesis and bile metabolism. Surg Clin North Am 2008; 88: 1175-94.
78. Curry MP, Hegarty JE. The gallbladder and biliary tract in cystic fibrosis. Curr Gastroenterol Rep 2005; 7: 147-53.
79. Assis DN, Debray D. Gallbladder and bile duct disease in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2017; 16 (Suppl 2): S62-S9.
80. Maisonneuve P, FitzSimmons SC, Neglia JP, et al. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. J Natl Cancer Inst. 2003; 95: 381-7.

5.4. Gastrointestinal Komplikasyonlar

Kistik fibroziste (KF) morbiditenin en önemli sebeplerinden biri, gastrointestinal sistem (GİS) ilişkili komplikasyonlardır. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS), mekonyum ileusu, intussepsiyon, apandist hastalıkları, ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma (İBBA), kabızlık, rektal prolapsus, *Clostiridium difficile* koliti, gastrointestinal sistem kanserleri başlıca gastrointestinal sistem komplikasyonlar arasındadır (1).

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)

GÖRH, KF'li hastalarda en sık görülen hastalıklardan biridir ve hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyebilir (2). KF hastalarında semptomatik GÖRH prevalansı sağlıklı çocuklara göre 6-8 kat daha yüksektir (3).

KF'te en sık görülen GÖRH tipi asidik reflüdür. Bununla birlikte, zayıf asidik GÖRH ile seyreden KF'li pediatrik ve yetişkin hastalardan oluşan bir alt grup hasta da mevcuttur (4). KF'li hastalarda GÖRH'e neden olan temel mekanizma, alt özofagus sfinkterinin geçici gevşemesidir. KF'li bireylerde GÖRH'e farklı mekanizmalar da katkıda bulunabilir. Bu mekanizmalar arasında kronik öksürük, hırıltı ve akciğer hiperinflasyonu nedeniyle artan karın içi basıncı, alt özofagus sfinkterinin azalmış bazal tonusu, gastrik hiperasidite ve asidin tükürük ile özofagustan temizlenmesinde bozulma, yüksek yağlı diyet ve/veya KF ile ilişkili diyabetin neden olduğu nöropati nedeniyle gecikmiş mide boşalması, göğüs fizyoterapisi boyunca supin pozisyonda olup postural drenaj tekniklerinin uygulanması sayılabilir (5).

GÖRH şiddeti ile akciğer hastalığı arasında ilişki bulunmaktadır. GÖRH solunum semptomlarını, solunum problemleri de GÖRH'ü artırabilir. Süt çocuklarında pH monitörizasyonu ile gösterilmiş reflünün radyolojik pulmoner değişikliklerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ergenlik dönemindeki hastalarda ise GÖRH, akciğer hastalığı ve yetersiz beslenme arasında bir ilişki mevcuttur. GÖRH'ün solunum semptomlarını provoke etmesi için varsayılan mekanizmalar arasında mikroaspirasyon, hava yolu inflamasyonu ve/veya bronkospazm yer alır (6).

Tanı

GÖRH değerlendirmesi, kapsamlı bir fizik muayene ve öykü alımı gerektirir. Reflünün klinik belirti ve yakınmalarının yanı sıra hem özofagus ile ilişkili hem de özofagus dışı belirtiler ve GÖRH'ün potansiyel komplikasyonları açısından hasta değerlendirilir. GÖRH'ün klinik bulguları ve tanı yöntemleri KF'li ve KF'li olmayan hastalarda aynıdır. Tipik yakınmalar göğüste yanma hissi, midede yanma hissi ve/veya regürjitasyondur. Tanı genellikle klinik bulgulara ve ilaç tedavisine olan semptomatik yanıta göre konulur (7).

Seçilmiş olgularda tanıyı desteklemek için, özofagus monitörizasyonu (pH monitörizasyonu, multikanal intraluminal empedans testi (MII) veya katetersiz metotlar) kullanılabilir, fakat ayırıcı tanıların dışlanmasında bu metotlar sınırlı kalır. MII-pH testi esas olarak hem çocuklarda hem de yetişkinlerde diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra asit baskılayıcı tedaviye dirençli GÖRH vakaları için yapılmaktadır (8). 24 saat veya kablosuz bir kapsül (Bravo® kapsül) kullanılarak uygulanan özofagus pH monitörizasyonu, asidik mide içeriğinin reflüsünü tespit eder. MII-pH asidik, zayıf asidik ve asidik olmayan reflüyü tespit etmektedir. Zayıf asidik ve asidik olmayan reflü epizodları semptomları provoke edebildiğinden, asit baskılayıcı tedavi alan hastalarda GÖRH'ün değerlendirilmesinde MII-pH takibi altın standart hâline gelmiştir. Ayrıca, mide içeriğinin mikroaspirasyonu şüphesinde önemli olabilecek reflünün proksimal boyutu hakkında da bilgi sağlar (9).

Kontrastlı pasaj grafisi ile yapılan anatomik görüntüleme GÖRH'ün değerlendirilmesinde, GÖRH ile ilgili komplikasyonlarda ve GÖRH patofizyolojisini alevlendirebilecek herhangi bir anatomik varyantın dışlanmasında önemlidir. Özofagus ve mide, trakeoözofageal fistül, akalazya, hiatal herniler ve malrotasyon açısından hastanın anatomisini değerlendirmek için üst gastrointestinal sistem floroskopik incelemesi yapılır. Bu görüntüleme tekniği en sık persistan reflüsü olan veya GÖRH semptomları düşündüren genç hastalarda tercih edilir (8).

Üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesi, KF'li hastalarda GÖRH semptomlarının değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. Özellikle endoskopik girişim ile alınan biyopsi örnekleri ayırıcı tanıda yol göstericidir. GÖRH semptomlarının ayırıcı tanısında, anatomik anormallikler, GÖRH ile ilişkili özofajit, eozinofilik özofajit, özofagus kandidiyazisi, gastrit, duodenit ve safra reflüsü yer alır. Çölyak hastalığı, çocuklarda epigastrik ağrı ile kendini gösterebilir (8).

Pediatrik KF olgularının en az %50'sinde GÖRH ile birlikte eroziv özofajit, orta ila şiddetli olgularda ise, hastaların 8/10'unda özofajit bildirilmiştir. Hastaların üst endoskopik incelemesinde lezyon görülmez ise bu durum eroziv olmayan reflü hastalığı olarak sınıflandırılır. KF'li hastalarda non-steroidal antiinlamatuvar ilaç ile ilişkili ilaç özofajiti de bildirilmiştir. Prekanseröz bir durum olan Barrett özofagusu ve özofagus adenokarsinomu oldukça nadir de olsa KF'ye eşlik edebilmektedir (10).

Özofagus manometrisi KF'li hastalarda rutin olarak uygulanmaz, ancak disfaji yakınması olan hastalarda ve antireflü cerrahisinden önce düşünülmelidir. Manometri, GÖRH mekanizmalarını daha iyi tanımlamaya yardımcı olabilir, ancak kendi başına GÖRH'ü teşhis etmek için yeterli değildir (8,10). GÖRH ile ilişkili gelişme geriliği pediatrik hastalarda sıklıkla saptanır (10).

Tedavi

GÖRH yönetimi, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik yaklaşımlar ve cerrahi yaklaşımları kapsar. Diyet ve yaşam tarzı önlemleri, asitli ve baharatlı yiyeceklerden, kafein ve çikolata gibi reflü ile ilişkili gıdalardan kaçınmayı ve/veya sınırlamayı içerir (8,11). Yağlı gıdalar da GÖRH'ü tetikleyebilir (12), ancak KF'li hastalarda kısıtlama yapmak zordur. Çünkü yağ tüketimi, esansiyel yağ asidi eksikliğini gidermek, yağda çözünen vitamin eksikliğini önlemek, enerji alımını sağlamak açısından oldukça önemli ve gerekli olduğu için, KF'li hastalarda sınırlandırılması zordur (12). Reflü için önerilen daha küçük porsiyonlarda, daha sık aralıklarla öğünlerin alınmasıdır. Bu yöntem beslenme hedeflerine ulaşmak için KF'li hastalarda genel enerji alımını iyileştirmede daha avantajlıdır. Yatak başını yükseltmek ve sol lateral dekübit pozisyonunda uyumak fayda sağlayabilmektedir (8,11).

Asit baskılayıcı tedavi GÖRH tedavisinde birincil farmakolojik yaklaşım olmaya devam etmektedir (13). Asit baskılayıcı tedavilerin kullanım amacı reflü kaynaklı özofajiti gidermek ve reflü semptomlarını azaltmaktır. Özellikle proton pompa inhibitörleri (PPİ) ile yapılan asit baskılayıcı tedavi, GÖRH yönetiminin temel taşı hâline gelmiştir (13). PPİ ile semptomların iyileşmesini ve çözülmesini sağlamak için tedavi süresi çocuklarda değişken olmakla birlikte ortalama üç aydır (14). Asit baskılayıcı tedavi özellikle yüksek enzim ihtiyacı olan hastalarda duodenumdaki asiditeyi azaltarak, PERT'nin etkinliğinin artırabilir ancak bu konuyla ilgili yeterince veri bulunmamaktadır (15).

Asit baskılayıcı tedaviye tam olarak yanıt vermeyen hastalarda, devam eden zayıf asidik reflü ve/veya safra reflüsü olabilir (16). MII-pH'nin ortaya çıkmasıyla birlikte, asidik olmayan reflünün sıkça görüldüğü ve asit baskılayıcı tedavinin asidik olmayan GÖRH'ü azaltmadığı görülmüştür (17).

İvakaftor tedavisi ile CFTR modülasyonunun, GÖRH semptomları olan hastalarda yapılan küçük bir çalışmada fayda sağladığı gösterilmiştir (18).

Cerrahi fundoplikasyon medikal tedaviye yanıtsız, aspirasyonları devam eden, hayat kalitesini etkileyecek şiddette GÖRH semptomları olan, büyüme ve gelişmesi etkilenen hastalar için gündeme gelebilmektedir (8,11).

Peptik ülser hastalığı

Peptik hastalıklar tanımında yer alan gastrit, gastropati ve peptik ülser hastalığı, genellikle aynı hastalığın değişen spektrumlarıdır. Bu durumlar yetişkinlerde daha yaygın olmasına rağmen, pediatrik popülasyondaki insidansı klinik olarak önemlidir. Tedavi edilmediği takdirde gastrit, perforasyon, kanama, bağırsak striktürleri ve tıkanıklıkları gibi ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilen peptik ülser hastalığına ilerleyebilir (16).

Gastrit ve peptik ülser hastalığının ana etiyolojik faktörlerinden birinin *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) olduğu kabul edilmektedir. Ancak, KF'li hastalarda *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansını değerlendiren çok az çalışma vardır. Ayrıca, bu çalışmaların sonuçları kısıtlı ve çelişkilidir (17).

KF'li hastalarda hem duodenal hem de pankreatik bikarbonat sekresyonu azalmıştır ve duodenal pH normalden düşüktür (17). Bu durum duodenal ülser gelişimine engel olan en önemli mekanizmadır (18). Pankreas yetmezliğine bağlı gastrik hipersekresyon ve bikarbonat üretiminin azalması, KF hastalarında gastrit, peptik ülser hastalığı ve duodenit insidansının artmasına katkıda bulunur (18).

Mekonyum ileusu

Mekonyum ileusu koyu ve yapışkan mekonyumun gastrointestinal lümeni tıkamasıyla oluşan ve tipik olarak terminal ileum seviyesinde görülen bir intestinal obstrüksiyondur (19). KF'li yenidoğanların yaklaşık %10-20'sinde mekonyum ileusu gelişmektedir (20-22).Tedavi edilmezse ölümcül olabileceğinden erken müdahale gereklidir. Bununla birlikte, zamanında doğan bebeklerde mekonyum ileus gelişmesi KF ile yüksek oranda ilişkilidir (%80-90). Neonatal dönemde intestinal obstrüksiyon tespit edilen tüm çocukların (volvulus ve jejunoileal atrezisi olanlar dahil) yaklaşık %25'inde daha sonra KF tanısı koyulmaktadır (23).

Mekonyum ileusunun patofizyolojisine hem KFTR geni ile ilişkili hem de KFTR'den bağımsız faktörler etki etmektedir. Mekonyum ileusu, sınıf 1-3 KFTR mutasyonlarında daha sık görülmektedir (24). İnce bağırsaktaki anormal KFTR proteini, bikarbonat ve klorun lümene atılımını bozar, buna bağlı olarak su sekresyonu azalır. Sonuç olarak yapışkan ve koyu bir mekonyum oluşur ve intestinal lümeni tıkar (24-26).

Tanı

Mekonyum ileusu tipik olarak doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde mekonyumun çıkarılamaması ve obstrüksiyon semptomları ile ortaya çıkar (27). Mekonyum ileusu olan KF'li hastaların ancak %3'ü prenatal olarak tespit edilebilmektedir (27). Antenatal ultrasonografi ile normal mekonyumun aksine, koyulaşmış mekonyum ile uyumlu hiperekoik kitle imajı görülür. Bu görüntü KF ile uyumlu olmakla birlikte spesifik olmayan bir bulgudur ve normalin varyantlarında da görülebilmektedir (28,29). Diğer potansiyel ultrasonografik bulgular peritoneal kalsifikasyonlar, obstrüksiyonun proksimalinde dilate olmuş kolon ve polihidramniyozdur (30).

Mekonyum ileusunda, abdominal grafi tipik olarak ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Grafide sıklıkla dilate bağırsak ansları görülür ve bu görüntüye bazen hava-sıvı seviyeleri de eşlik edebilir (30). Yenidoğanda perforasyon karın grafisinde kalsifikasyonlar olarak görülebilir ve mekonyum bağırsak lümeninde hava ve mekonyumun karışması nedeniyle klasik bir sabun köpüğü görünümüne sahiptir (23). Stabil yenidoğanlarda ise kontrastlı görüntülemeler ile mikrokolon veya diğer anatomik anomaliler dışlanabilir ve cerrahi müdahale gereksinimi buna göre değerlendirilmelidir (30).

Mekonyum ileusu basit veya kompleks olarak sınıflandırılır. Basit mekonyum ileusu başka bir komplikasyon olmaksızın 48 saatte mekonyumun çıkarılamaması olarak tanımlanır. Distal ileumdan proksimal kolona kadar herhangi bir yerde görülebilir. Proksimal kolon kısmının distansiyonu ile karakterizedir ve hava-sıvı seviyelenmeleri eşlik edebilir. Kolonun distal kısmı daha küçük kalibrasyondadır ve mikrokolon olarak adlandırılır. Safralı kusma, abdominal distansiyon ve mekonyumun çıkarılamaması gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir (27).

Kompleks mekonyum ileusunda intestinal atrezi, segmental volvulus, lümen içeriğinin başarısız pasajına bağlı gelişen mikrokolon, mekonyum peritoniti, iskemik nekroz ve perforasyon gibi komplikasyonlardan en az birisi görülmektedir (31). Hastaların yaklaşık %50' si komplike olarak karşımıza çıkmaktadır (31).

Tedavi

Tipik olarak basit mekonyum ileusu hiperosmolar lavmanlar, nazogastrik dekompresyon, antibiyotikler ve intravenöz hidrasyon ile tedavi edilir (32). Konservatif yaklaşımlar başarısız olursa operatif yönetim gündeme gelmektedir. Cerrahi seçenekleri olarak primer rezeksiyon ve reanastomozdan ziyade ileostomi ve dekompresyon önerilir. Zamanla destekleyici tedavi ve minimal invaziv cerrahi teknikler gelişmiş ve mortalite azalmıştır (20).

Mekonyum tıkaç sendromu

Mekonyum tıkaç sendromunda yoğunlaşmış lümen içeriği kolonu tıkar (33). Tipik tablo abdominal distansiyon ve mekonyumun ilk 24 saatte çıkarılamaması ile karakterizedir. Ayırıcı tanıda Hirschsprung hastalığı, malrotasyon, intestinal atrezi yer almaktadır. Mekonyum tıkaç sendromu selim seyirli bir obstrüksiyon nedenidir (33). Sıklıkla cerrahi tedavi gerektiren mekonyum ileusun aksine, hemen her zaman hiperosmolar lavmanlara yanıt verir ve KF ile düşük oranda ilişkilidir. Mekonyum tıkacı kolonu etkilerken, mekonyum ileusu distal ileumu etkilemektedir (23).

Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS)

Distal intestinal obstrüksiyon sendromu ileoçekal bileşkede akut fekal obstrüksiyon olarak tanımlanır (34). DİOS, bağırsakta kısmi olarak görülen obstrüksiyonun kronik ve tekrarlayıcı hâlidir. Hasta grubu çoğunlukla büyük çocuklar ve erişkinlerdir (34).

KF'li hastalardaki DİOS'un patofizyolojisinde sekretuvar ve intestinal motilite ilişkili faktörler yer almaktadır. İntestinal lümene azalmış klor ve su sekresyonu, azalmış safra tuzları, yağ malabsorbsiyonu ve bağırsaktan geçiş süresinin uzaması bu faktörler arasındadır (35). Dışkıdaki yağ miktarının yüksek olmasının dışkı viskozitesini artırdığı ve lümen içeriğinin yoğunlaşmasına yol açan mekanizmaları aktive ettiği öne sürülmektedir (36). DİOS tipik olarak şiddetli KFTR genotipi ve/veya ilerlemiş akciğer hastalığı olan hastalarda tanımlanır, ancak yine de daha az şiddetli KFTR genotipleri olan hastalarda da gözlenebilmektedir (37). Distal intestinal obstrüksiyon sendromu, KF'li hastaların yaklaşık %16-21'ini etkiler (38). Geniş bir Avrupa çalışmasında DİOS tanısı almış KF'li hastaların yaklaşık %50'sinde doğumda mekonyum ileusu öyküsü olduğu gösterilmiştir (39). Mekonyum ileusu veya mekonyum ileusu nedeniyle geçirilmiş cerrahi öyküsü DİOS gelişimi için oldukça güçlü risk faktörlerdir (40,41). Her iki hastalıkta da azalmış motilite ve kalınlaşmış lümen mukozası görülür. KF'lilerde organ transplantasyonu, özellikle de akciğer transplantasyonu sonucunda DİOS gelişim riski postoperatif süreçte %10-20 oranında artmıştır (42-44). Postoperatif ileus, anestezik ajanlara bağlı uzamış immobilite, önceki cerrahilere bağlı adezyonlar gibi postoperatif faktörler DİOS gelişiminde rol oynamaktadır (35).

DİOS gelişen hastalarda öncesinde yağlı dışkılama, kilo kaybı, yağda eriyen vitamin düzeyleri veya albümin düzeyinde azalma gibi yağ malabsorbsiyonuna dair semptomlar genellikle mevcuttur. Bu nedenle DİOS öyküsü olan hastalarda klinisyenler hastanın PERT uyumu konusunda dikkatli olmalıdır. Emilmeyen yağların distal ileuma girmesi ileal hareketliliği bozabilir, bunun sonuncunda fekal staz, gastrik ve intestinal dismotilite gelişerek DİOS riski artabilir (45,46).

İnsensibl sıvı kaybındaki artış, eşlik eden hastalıklar veya çevresel faktörlerin de (örn. pulmoner alevlenme, ateşli hastalıklar) DİOS gelişimine katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır (47). Bunların yanında, opiyat ve antikolinerjik türevi ilaçların kullanımının da tetikleyici faktörler olduğu düşünülmektedir. DİOS olan hastalar, kolik tarzında karın ağrısı ve şişkinlik kliniği ile başvururlar bunun nedeni ise, terminal ileum ve proksimal kolonda bağırsak içeriği ve mukozal kalıntıların neden olduğu yapışkan ve yoğunlaşmış abdominal kütledir (35). Ağrı genellikle periumbilikal bölgede veya karnın sağ alt kadranında bulunur. Ağrı ilerleyici ve safralı kusma ile ilişkiliyse veya ince bağırsak görüntülemesinde sıvı seviyeleri görülüyorsa, bu bulgular komplet DİOS ile daha uyumludur (34).

Tanı

Fizik muayenede karnın sağ alt kadranında ele gelen kitle tanıyı destekler. Bununla birlikte sağ alt kadranda ele gelen bir kitlenin diğer ileus semptomları olmaksızın yıllarca var olabileceği unutulmamalıdır. Teşhisi doğrulamak için abdominal grafi, ultrason ve bilgisayarlı tomografi kullanılabilir (35). Görüntülemede, intraluminal materyal ile dilate bağırsak ansları anahtar özelliklerdir (48). DİOS'nin semptom ve bulguları spesifik olmadığından başta kabızlık olmak üzere başka hastalıklar ile karışabilir. Ana ayırıcı tanılar şiddetli kabızlık, apandisit ve invajinasyondur (48).

Tedavi

Tedavide ampirik yaklaşım yapılır ve hastalar tipik olarak oral rehidrasyona, dışkı yumuşatıcılara ve ozmotik laksatiflere yanıt verir. Dengeli bir ozmotik ajan (yani polietilen glikol) ile agresif bağırsak yönetimi tavsiye edilmektedir (35). Daha önce DİOS geçirmek nüksler için bir risk faktörüdür ve DİOS öyküsü olan bir hastada uygun hidrasyon, laksatif tedavisi ve pankreatik enzim replasmanı tekrar gözden geçirilmelidir (35). Komplet DİOS düşünülen hastalarda (safralı kusma, gaz-gayta çıkışının olmaması, ciddi abdominal ağrı ve distansiyon) hastane yatışı, nazogastrik dekompresyon, enteral beslenmenin durdurularak bağırsakların dinlenmeye alınması önerilmektedir. Bu tedavilere yanıtsız olgularda cerrahi yaklaşım gerekebilir (49).

DİOS öyküsü olan hastalarda tekrar DİOS geçirme riski yaklaşık 10 kat daha fazla olabilir (35). DİOS geçiren hastaları bu sebeple düzenli olarak takibe almak gereklidir.

Konstipasyon

KF'li hastalarda konstipasyon tanımı karın ağrısı ve/veya distansiyon, son birkaç haftadır bağırsak hareketlerinde azalma, dışkılama düzeninde bozulma ve bu şikâyetlerin laksatiflerle azalması şeklinde yapılır (34).

Kabızlık KF'te yaygın bir sorundur ve genellikle KF'nin neden olduğu gastrointestinal sistem bulgusu olarak kabul edilmez. Mekonyum ileusu ve DİOS'ye benzer şekilde bağırsak içeriğinin artan viskozitesinden kaynaklanır. KF hastalarının %40'ından fazlasında görülür (50).

Kabızlığı DİOS'ten ayırmak için çekilen karın grafisinde tüm kolon boyunca dışkı görüntüsü kabızlık ile uyumlu olup, tanıyı DİOS'ten uzaklaştırır. Fekal kitle ve hava sıvı seviyeleri ise DİOS'yi düşündürür (51). Bununla birlikte, kabızlık için uygulanan laksatif tedavisi DİOS tedavisi ile benzerlik gösterir (35).

Rektal prolapsus

Rektal prolapsusun ilk görülme yaşı genellikle 1-2,5 yaş arasındadır. Rektal prolapsus KF'nin ilk bulgusu olarak da görülebilmektedir (52). Rektal prolapsusun en sık nedeni kronik kabızlık olsa da, KF'si olan hastaların yaklaşık %23'ünde rektal prolapsus öyküsü mevcuttur (52). Üç ayından önce KF tanısı alarak PERT başlanan hastalarda rektal prolapsus gelişimi oldukça azalmıştır (52). Rektal prolapsusu olan tüm çocuklar KF açısından değerlendirilmelidir (52).

Tedavi

KF'li hastalarda rektal prolapsus tipik olarak konservatif olarak tedavi edilmektedir (53). Kistik fibrozis ve rektal prolapsusu olan hastaların %75'inin pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) ile prolapsus epizotlarının tamamen düzeldiği düşünülmektedir (53). Yenidoğan döneminde PERT'ye yanıt vermeyen hastalarda uygun kabızlık yönetimi ile hasta gözlemi tavsiye edilmektedir. Bu yönetim ile çoğu hastada yanıt alınabilmektedir. Cerrahi yaklaşım veya skleroterapi gibi invaziv önlemler, yalnızca manuel redüksiyonun mümkün olmadığı ve/veya başka komplikasyonlara (örn. inkarserasyon) yol açabilecek komplike olgular için düşünülebilir (53).

İnvajinasyon

KF'li hastaların yaklaşık %1'inde intesinal invajinasyon görülebilmektedir. Bu hastaların bir kısmı cerrahi gerektirmekle beraber, sıklıkla konservatif olarak yönetilmektedir (54). Genel popülasyona kıyasla KF'li hastalarda invajinasyon oranı on kat daha fazladır ve daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Çocuklarda invajinasyon tipik olarak akut bir prezantasyona sahiptir, ancak KF'li erişkinlerde kolik şeklinde karın ağrısı ile kendini gösterebilir ve özellikle spontan düzelebildiği için DİOS ile karıştırılabilir. En sık yerleşim yeri ileokolik invajinasyondur ve patofizyolojide koyulaşmış sekresyonların, bağırsağın iç içe geçen bölümü için öncü nokta olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında KF'te bozulmuş motilite, artmış bağırsak kalınlığı ve apendiks dilatasyonu gibi diğer faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (55).

Tanı

Klasik görüntüleme işaretleri arasında baryumlu lavmanda "sarmal yay" ve ultrasonda "hedef işareti" ve "yalancı böbrek" görüntüsü bulunur. Bu görüntüleme bulguları asemptomatik hastalarda da mevcut olabilir, ancak invajinasyonu olan hastaların %25' inde bağırsak obstrüksiyonu mevcuttur (37). Akut semptomların yönetimini takiben invajinasyona neden olabilecek neoplastik etiyolojilerin dışlanması (KF'li hastalarda %68 oranında bildirilmiş) amacıyla endoskopik veya spesifik görüntülemeler yapılmalıdır (55).

Apandisit

KF'te apendiksin mukus distansiyonundan akut inflamasyona, perforasyona ve apse oluşumuna kadar uzanan geniş bir görünüm yelpazesi vardır. Apandisit KF'li hastalarda genel popülasyona göre artmamıştır ve prevalansı %1-2'dir (56). Apandisitin ortaya çıkışı atipik olabilir ve semptomlar DİOS ve invajinasyon ile örtüşebileceğinden veya pulmoner alevlenmeler için sık antibiyotik tedavisi ile maskelenebileceğinden tanı gecikebilir (56). Bu durumun sonucu olarak KF'li hastalarda daha yüksek oranda apendiks perforasyonu ve apse oluşumu görülebilmektedir (57).

Tanı

KF'li hastalarda yoğunlaşmış sekresyonlara bağlı obstrüksiyon ve distansiyon nedeniyle, apandisit olmaksızın apendiks çapında genişleme (>6 mm) görülebilir; bu nedenle çap ölçümü kistik fibroziste apandisit tanısı için güvenilir bir kriter değildir (56). Yapılan çalışmalar, KF'li çocukların apendikslerinin, KF'li olmayanlardan önemli ölçüde daha büyük olduğunu göstermiştir. Bu nedenle teşhise yardımcı olmak için ikincil inflamasyon belirtilerini değerlendirmek önemlidir (57). Ultrasonografik incelemede, kronik olarak mukoid materyalle dolu bir apendiksin görüntülenmesi, bazen mukoid apendiks veya apendiküler mukosel olarak adlandırılır. Bu hastaları asemptomatik olsalar da radyografik olarak akut apandisitten ayırt etmek zordur (57).

Pnömatozis intestinalis

Genellikle asemptomatik olmakla birlikte bu radyolojik bulgu bağırsağın ilgili bölümünde lineer uzanım gösteren, kistik submukozal veya subserozal hava odağıyla birlikte görülmektedir. Çoğu durumda klinik olarak önemi yoktur (58).

Fibrozan kolonopati

Fibrozan kolonopati ilk olarak 1994 yılında tanımlanmış ve daha sonra doğrudan pankreas enzimlerinin dozu ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle genç hastalarda bulunmakla birlikte, erişkinlerde de bildirilmiştir ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (59). Fibrozan kolonopati, yüksek doz PERT'ye bağlı olarak

luminal daralmayla neticelenen mukozal ve submukozal fibrozis ile karakterize olan ve neredeyse sadece KF'li hastalarda görülen bir patolojidir (60). Pankreatik enzim dozu sıklıkla 10.000 ü/kg/gün dozunun üzerine çıkıldığında görülür (61). Olgu-kontrol çalışmaları pankreatik enzimlerin yüksek dozda hazırlanmasının konvansiyonel dozlamaya göre önemli ölçüde artmış fibrozan kolonopati riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durumun önüne geçmek için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), enzimlerin yeni ilaç uygulama sürecinden geçmesini zorunlu kılmıştır ve kilo esaslı dozlama önerilmektedir. Dehidratasyon ve erkek cinsiyet de fibrozan kolonopati ile ilişkilidir (61).

Tanı

Semptomlar genellikle DİOS'ye (karın ağrısı, şişkinlik, kusma ve kabızlık) ve bazen inflamatuar bağırsak hastalığına veya kolite (ishal, dışkıda kan ve mukus) benzerdir ve hasta tipik olarak DİOS için tedaviye yanıt vermediğinde bu tanı düşünülmelidir (35,37).

Radyolojik olarak; mukozal düzensizlik, kolonda kısalma, daralma ve normal haustral yapının kaybı ile kolon duvarında kalınlaşma, obstrüksiyon ile beraber striktüler mevcuttur. Endoskopik incelemede, frajil, hiperemik, ödemli, sıklıkla striktürün eşlik ettiği kalın veya ülsere mukoza, kolonda kısalma ve haustraların kaybı gösterilebilir. Fibrozan kolonopati genellikle rektumu atlar, segmental tutulum sergileyebilir. Çoğunlukla sağ kolonu tutar, kolonun tamamında da tutulum görülebilir. Karakteristik histolojik bulguları, submukozal fibrozis, muskularis mukozada düzensizlik, hipertrofi, ülseratif inflamasyon, eozinofili ve kriptittir (61).

Tedavi:

Fibrozan kolonopati obstrüksiyona ilerleyebilir ve tedavisi cerrahi rezeksiyondur (59). En sık yerleşimin çıkan kolon olduğu göz önüne alındığında, uygulanan işlem sağ hemikolektomidir. Pankolit de gelişebilir, bu durumda total kolektomi uygulanır (61).

Disbiyozis

Sağlıklı insan gastrointestinal sistemi, mikrobiyotal çeşitliliğe ve faydalı türlerin baskınlığına sahip olmalıdır. KF'li bebeklerde ve küçük çocuklarda solunum ve gastrointestinal sistem mikrobiyotasının değişimi üzerine yakın zamanda yapılan bir çalışma, bakteri çeşitliliğinin zamanla önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir. Her iki sistemdeki bakteriyel çoğalma ve azalmanın yüksek uyumu, solunum sisteminde kolonize olmuş mikropların, zamanla bağırsakta da kolonize olacağının habercisidir (62).

Uzamış bağırsak geçiş süresi, sık antibiyotik maruziyeti, uzun süreli asit baskılayıcı ilaç kullanımı, pankreas yetmezliği, intestinal inflamasyon ve kabızlık gibi KF ile ilişkili çeşitli gastrointestinal yakınmaların, KF'li hastaları disbiyozise ve ince bağırsakta bakteriyel aşırı büyümeye (SIBO) yatkın hâle getirdiği düşünülmektedir (62). Yapılan bir çalışmada, postnatal 15. günündeki hastalardan alınan dışkı örneklerinin kontrollerle karşılaştırıldığında bağırsak içeriklerinin değiştiği gösterilmiştir (62). Spesifik bulgular arasında dışkıda *Escherichia coli*'nin artması, Enterococcus türlerinin artması, Clostridiales türlerinin azalması yer alır. Yararlı türlerdeki azalma ve zararlı türlerdeki artışla olan disbiyozis, KF'te daha yüksek hastalık şiddeti olarak sınıflandırılanlarda bulunmuştur, bu da KFTR varyantları ve dışkı mikrobiyotasındaki bozulma arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmüştür (63).

Yapılan bir çalışmada, emzirmenin solunum ve bağırsak yollarındaki mikrobiyal çeşitliliği iyileştirdiği, doğumdan 34 aya kadar KF'li bebeklerden alınan örneklerde gösterilmiştir (63). Erken gelişen disbiyozisin KF'li hastaların sağlığı üzerindeki gerçek etkisini anlamak için uzun süreli takip gereklidir. Bunun yanında KF'li bebeklere bakım veren kişilerin antibiyotiklere ve/veya asit baskılayıcı tedavilere gereksiz maruz kalmanın olası etkileri konusunda dikkatli olmaları ve iyi bilgilendirilmeleri gereklidir (63).

Dismotilite ve ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma

İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO), ince bağırsak lümenindeki mikrobiyotanın değişikliğidir (64). KF ve SIBO arasındaki ilişki %32 ile %56 arasında değişen bir prevalansta görülür (64).

KF'li hastalar, ince bağırsakta mukus birikimi, değişen bağırsak içeriği, Paneth hücrelerinin işlev bozukluğu, gecikmiş bağırsak geçişi, ekzokrin pankreas yetmez-

liği, antisekretuar tedavi ve pulmoner alevlenmeler için tekrarlayan antibiyotik tedavisi gibi çeşitli predispozan faktörler nedeniyle SIBO geliştirme riski altındadır (64). KF'li hastaların ince bağırsaktan dışkı geçiş süresi çoğunlukla yavaştır. Bir araştırma grubu KF'li yetişkin hastaları manyetik tabanlı bir motilite izleme sistemi ile değerlendirerek, kontrollere kıyasla hasta grubun sadece %20'sinde kapsülün çekuma 7 saatte ulaştığını göstermiştir (65). Gastorintestinal sistem yolunun geri kalan kısmındaki motilite süresinin ise kontrollerle karşılaştırıldığında uzamamış olduğu görülmüştür. KF zemininde bu lokalize ince bağırsak dismotilitesi, özellikle SIBO'ya zemin hazırlar. Ayrıca daha önce geçirilmiş bir bağırsak ameliyatı öyküsü de SIBO riskini artırmaktadır (66). Son olarak GÖRH tedavisi için yoğun anti-asit kullanımı fizyolojik gastrik asidifikasyonu bozabilir, bu da üst gastrointestinal sistemde çevresel bakterilerin öldürülmesini önleyerek SIBO gelişime riskini artırabilmektedir (2).

Tanı

SIBO tipik olarak şişkinlik, karın ağrısı ve ishal, emilim bozukluğu ve değişen bağırsak alışkanlıkları ile kendini gösterir. Bu semptomlar GÖRH, gastroparezi, kabızlık veya IBS'yi taklit edebileceğinden tanı koymak için klinik şüphe oldukça önemlidir. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma tanısı glukoz hidrojen/metan nefes testi veya ince bağırsak aspiratı kültürü ile teşhis edilebilir (67). Nefes testi indirekt bir yöntemdir. Duodenal aspirat kültür yoluyla bakteri varlığını saptamak ise invaziv bir testtir (genellikle >1000 CFU SIBO tanısı olarak kabul edilir), KF'te rutin olarak yapılmaz (67). Çoğu klinisyen, klinik şüphe, ampirik antibiyotik ve tedaviye yanıta göre KF'te SIBO tanısını koymaktadır (2).

Tedavi

KF'lilerde SIBO tedavisi diğer hasta gruplarına benzemektedir (67). Rifaksimin, siprofloksasin ve oral metronidazolün başarılı tedavi seçenekleri olduğu kanıtlanmıştır (67). Bununla birlikte bağırsak mikrobiyomu içinde etkili olan çoğu antimikrobiyal kullanılabilir. KF'de SIBO tedavisinde probiyotiklerin henüz kanıtlanmış etkileri olmasa da faydalı olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (2).

Hastane yatış sıklığı fazla olup artmış antibiyotik kullanımı olan KF'li yetişkinlerde %50' ye varan oranlarda *Clostridium difficile* pozitifliğine rastlanmaktadır (68). Bununla birlikte aktif *Clostridium difficile* enfeksiyonu ile ishal ve kolit birlikteliği nispeten nadirdir. KF'li bireylerin önemli bir kısmı toksik olmayan suşlarla kronik olarak kolonize olmaktadır (68). KF'li yetişkinlerin aktif *Clostridium difficile* enfeksiyonu gelişimine karşı olası bir bağışıklık korumasını düşündüren yüksek düzeyde nötralize edici toksin antikorlarına sahip olduğu saptanmıştır (68). Ancak *Clostridium difficile* enfeksiyonunun önemli morbidite ve mortaliteye neden olabileceği de akıldan çıkartılmamalıdır (69). *Clostridium difficile* tedavisinde kullanılan antibiyotik rejimleri diğer olgularla benzerlik göstermektedir (69).

Gıda Alerjisi

Gıda alerjileri kaşıntı, kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem, dermatit gibi cilt bulgularıyla, mide bulantısı, kusma, yutma güçlüğü, ishal, karın ağrısı, kolik, kabızlık ve yeme reddi gibi gastrointestinal sistem bulgularıyla veya rinokonjonktivit, solunum sıkıntısı veya astım gibi solunum sistem bulgularıyla karşımıza çıkabilmektedir. Fizyopatolojik olarak IgE aracılı, IgE aracılı olmayan veya mikst tiplerde karşımıza çıkabilmektedir. Beslenme durumu etkilenen çocuklarda malnutrisyon ve gelişme geriliğine neden olabilirken, özellikle IgE aracılı tipte yaşamı etkileyen ciddi anafilaktik reaksiyonları indükleyebilir (70).

Besin alerjileri ve KF semptomları benzerlik gösterdiğinden KF'li hastalarda besin alerjisi tanısı atlanabilmektedir. 2013 yılında Goralsky ve arkadaşları, KF'li 3 olguda gıda alerjisi tanımlamıştır (70). Daza ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada KF'li hastaların %14.8'inde gıda alerjisi tespit etmiştir (71).

Beslenmeyi reddeden, gelişme geriliği olan veya tedaviye rağmen kusma, regürjitasyon, mide yanması gözlenen veya disfajili KF'li hastalarda gıda alerjileri de düşünülmelidir. Bu durumlarda tanı için gastroskopi ve histolojik çalışmalar gündeme gelebilmektedir (70). KF'ye gıda alerjisi eşlik ettiğinde olguların malnütrisyon riski artacağından multidisipliner bir yaklaşımla beslenme düzenlemesi yapılmalıdır.

Eozinofilik özofajit

KF'li hastalarda yaygın olan gastrointestinal semptomların yanında seçilmiş olgularda ayırıcı tanıda eozinofilik özofajit de akla gelmelidir. Goralski ve arkadaşlarının çalışmasında gastrointestinal semptomlar ile başvuran KF'li olgularda eozinofilik özofajit birlikteliği gösterilmiştir (70). Capucilli ve arkadaşlarının çalışmasında eozinofilik özofajiti olan hastalarda KF prevalansının daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur (72).

Kanser

KF'li bireyler genel popülasyona göre 6 kattan daha fazla gastrointestinal sistem kanseri insidansına sahiptir. Maisonneuve ve arkadaşlarının çalışmalarında kanser riskindeki artış ortaya koyulmuştur (73). Transplant öyküsü olmayan KF'lilerde gastrointestinal sistem kanserlerinin insidansı genel popülasyonun 3.5 katı olarak bulunmuştur. KF'li hastalarda malignite riski genellikle yaşamın üçüncü dekatından sonra pik yapmasına rağmen, daha erken dönemler de bu riskin yüksek olduğu bilinmektedir (74). Akciğer nakli yapılmış KF'li bireylerde KF'li olmayanlara göre kolon kanseri riski de daha yüksektir (74).

Kistik fibroziste gastrointestinal sistem kanseri riski artışına katkıda bulunan mekanizmalar ve faktörler arasında intestinal inflamasyon, bağırsak disbiyozisi (hem KF'ye özgü hem de tekrarlayan antibiyotik maruziyetiyle ilişkili olarak), artmış intestinal hücre döngüsü, değişen bağırsak lümen içeriği, beslenme eksiklikleri, nakil sonrası immünsüpresyon ve KFTR'nin bozulmuş tümör supresyon aktivitesi yer almaktadır (75). Daha yeni araştırmalar KFTR'nin iyon kanalı ilişkili sinyalizasyonun onkojenik riski artırmada rolü olabileceğini vurgulamaktadır; yüksek etkili modülatör ilaçların ortaya çıkmasının bu risk üzerine nasıl bir etkisinin olacağı henüz bilinmemektedir (76).

Tanı

Kistik fibroziste kanser taraması için, mevcut kolorektal kanser tarama önerilerinin dışında yayınlanmış bir kılavuz yoktur (77). 2018 yılında Amerika Birleşik Devletleri Cystic Fibrosis Foundation tarafından, nakil öyküsü olmayan hastalarda 40 yaşında ve solid organ nakli öyküsü olan hastalarda ise 30 yaşında kolonoskopi ile kolorektal kanser taramasına başlamasını öneren kılavuzlar yayınlanmıştır (77). Genellikle dikkatli öykü ve fizik muayene ile ortaya çıkan semptomlar ile klinik olarak endikasyon olmadıkça kanser taraması için rutin özofagogastroduodenoskopi veya abdominal görüntüleme önerilmez (77).

Oral patolojiler

Diş enamel biyomineralizasyonu sırasında asit/baz regülasyonu sağlıklı enamel gelişim için gereklidir. Bunu başarmak için enamel epitel hücreleri bu süreci modüle eden birçok pH düzenleyici gen eksprese eder. Anyon değiştirici-2 ve KFTR genleri buna örnektir. Chang ve arkadaşlarının çalışmasında bu genlerin ekspresyonundaki bozukluğu olan hayvanların diş minelerinin hipomineralize olduğu gösterilmiştir (78). Başka çalışmalarda da KFTR aktivitesindeki bozulmaların diş enamel fenotipi üzerinde etkileri olduğu öne sürülmektedir.

KF'li hastalarda pankreatik yetmezliği olanlarda kullanılan PERT tedavisi içeriğinde farklı miktarlarda amilaz, lipaz ve proteaz enzimleri bulunmaktadır. Pankreatik enzim preparatları kullanırken oral patolojiler açısından dikkatli olunmalıdır. Bu tedavi boyunca ağız mukozası ile uzun süre temas eden mikrokürecikler oral mukozal ülserlere neden olabilmektedir. Bu nedenle kapsülün bütün olarak ve mümkün olduğunca hızlı bir şekilde yutulması gerekir. Kapsül açılarak verildiyse ağız içi kontrol edilmeli, mukozaya yapışmış olarak görülen mikrokürecikler sıvı desteği ile uzaklaştırılmalıdır. Bu enzimlerin bir diğer yan etkisi de ağızda acı tat bırakmasıdır (1).

Karın ağrısı

Tüm gastrointestinal sistem komplikasyonlarında karın ağrısı oldukça sık rastlanan bir yakınmadır. KF'li hastaların %21-60'ında karın ağrısı tespit edilmiştir (79).

Ağrı sıklıkla periumblikal bölgede, hafif-orta düzeyde ve kısa süreli olmakla birlikte, önemli oranda bir hasta grubu ağrının günlük işlerinin devamı üzerine negatif etkisi olduğunu bildirmiştir (79).

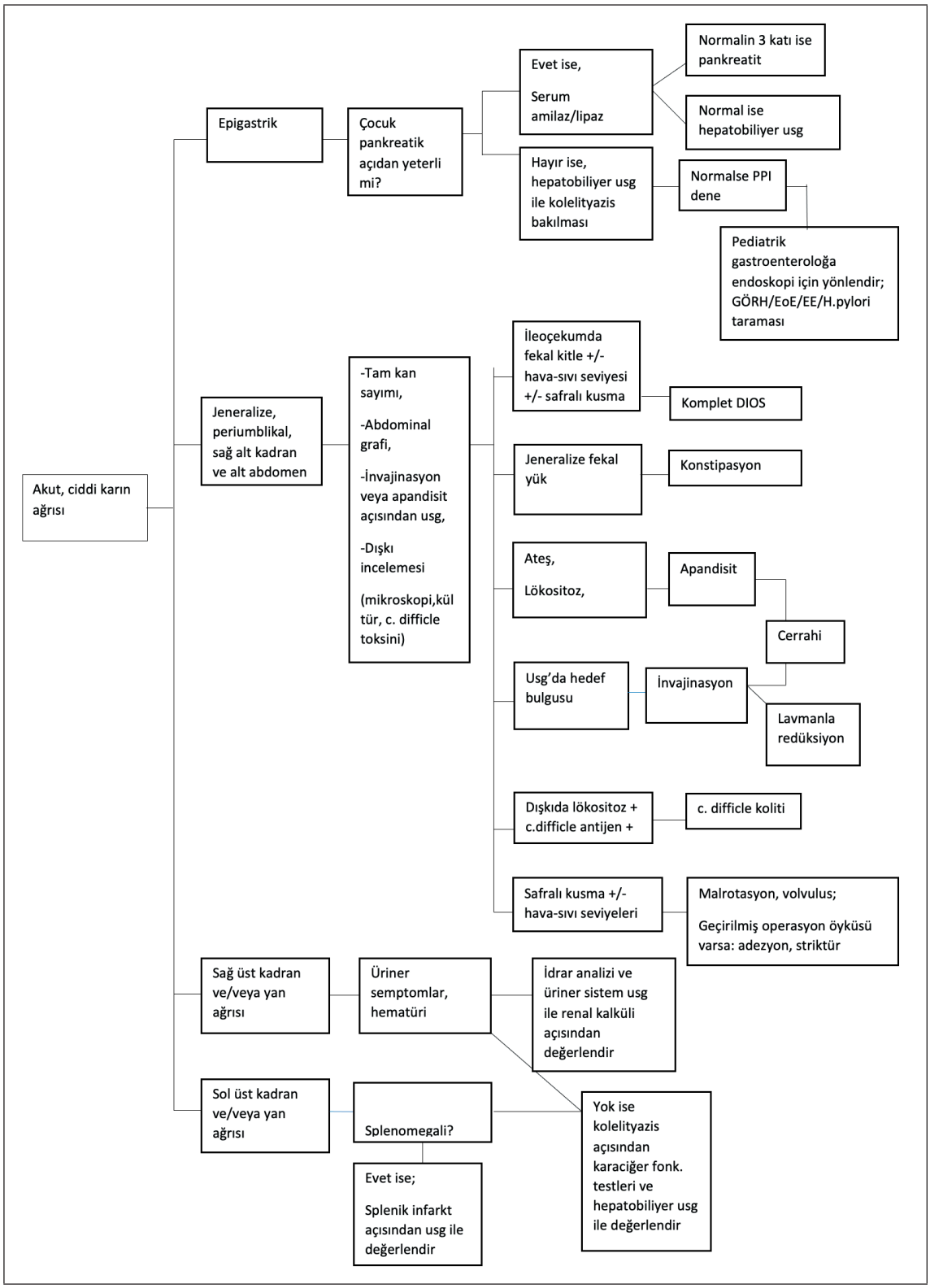
KF ile ilişkili olan DİOS ve KF'li hastalarda daha sık karşılaşılan konstipasyon, tekrarlayan invajinasyon, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, fibrozan kolonopati, disbiyozis, çölyak hastalığı, renal taşlar, akut pankreatit,

akut kolesistit, SIBO ve GÖRH karın ağrısıyla ilişkili olan durumlardır. Bunlara ek olarak mekonyum ileusuna bağlı geçirilen operasyonlar neticesinde bağırsak adezyonları ve striktürler, *Clostirium difficle* ile yüksek düzeyde gastrointestinal kolonizasyon, apandisit ve fonksiyonel karın ağrısı da KF'li hastalarda görülen karın ağrısı ilişkili durumlar arasındadır (80).

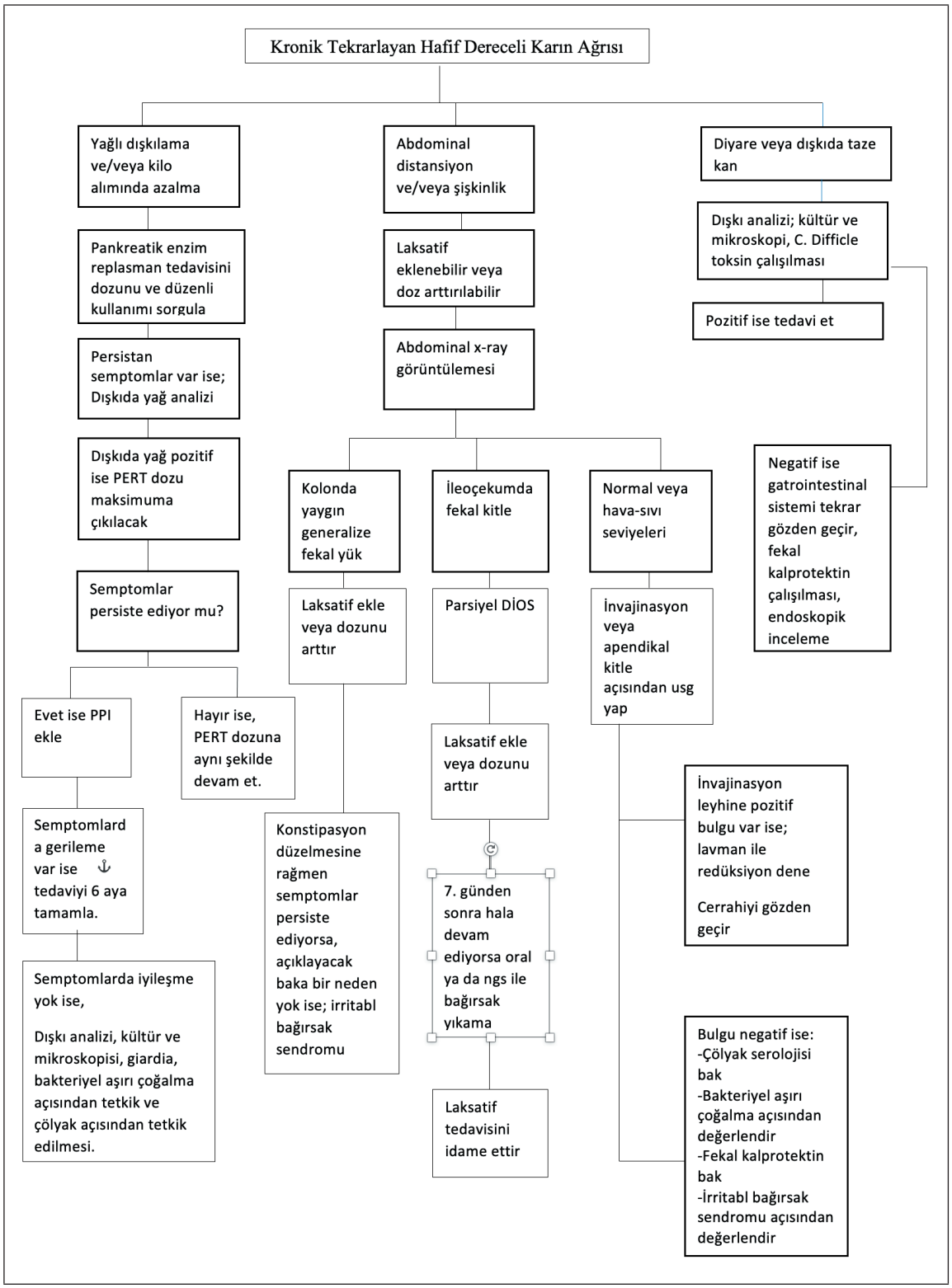
KF tanılı çocuklarda karın ağrısına yaklaşım Şekil 1 ve Şekil 2'de sunulmuştur (80).

Pratik Noktalar

- KF gastrointestinal sistem patolojileri sık görülür ve klinisyen hastayı her değerlendirmede gastrointestinal yakınmalar açısından sorgulamalıdır.
- KF'li hastalarda hem duodenal hem de pankreatik bikarbonat sekresyonu azalmıştır ve duodenal pH normalden düşüktür. Bu sebeple KF hastalarında gastrit, peptik ülser hastalığı ve duodenit insidansının artabileceği unutulmamalıdır.
- GÖRH, KF'li hastalarda en sık görülen gastrointestinal sistem yakınmalarından olup hastalığının şiddeti ile akciğer hastalığı arasında ilişki bulunur.
- Mekonyum ileusunun farklı nedenleri olabileceği gibi, KF'li yenidoğanların %10-20'sinde gözlendiği unutulmamalıdır.
- DİOS akut karın ağrısı ve distansiyona ileoçekumda palpe edilen fekal kütle ile karakterize KF'ye özgü bir tablodur, agresif hidrasyon ve laksatif tedavilerine genellikle yanıt verir ve nadiren cerrahi ihtiyacı olmaktadır.
- Rektal prolapsusun en sık nedeni kronik kabızlık olsa da, sıklıkla KF'nin ilk bulgusu olarak görülmektedir.
- Genel popülasyona kıyasla KF'li hastalarda invajinasyon oranı on kat daha fazladır ve koyulaşmış sekresyonlar invajinasyona neden olmaktadır.
- Fibrozan kolonopati luminal daralma, mukozal ve submukozal fibrozis ile karakterize genellikle KF'li hastalarda görülen yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan bir patoloji olup, pankreatik enzim dozunun 10.000 ü/kg/gün'ün üzerine çıkıldığı durumlarda ortaya çıkar.
- Dismotilite ve disbiyozis sonucu ortaya çıkan SIBO KF'te sık karşılaşılan ve tedavi edilmezse sepsis riskini artıran bir durumdur.
- Besin alerjileri KF'ye sık eşlik edebileceği için ve semptomları da benzer olabildiğinden, hastalarda tedaviye rağmen dirençli semptomlar varsa besin alerjisi mutlaka akılda tutulmalıdır.
- Beslenme reddi, gelişme geriliği, tedaviye rağmen kusma, regürjitasyon ve disfaji gibi yakınmaları olan KF'lilerde eozinofilik özofajit de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.
- KF'te malignite riski artmıştır, akciğer naklinden sonra malignite riski daha da yüksektir ve en sık kolon kanseri görülmektedir.
- KF'te beslenme destek değil ana tedavidir. Gastrointestinal sistem komplikasyonlarının erken tanınıp müdahale edilmesi malnütrisyonun önüne geçerek solunum sistem patolojileri önde olmak üzere birçok sorunu engellemiş olacaktır.



Şekil 1. KF tanılı çocuklarda akut, ciddi karın ağrısına yaklaşım (80).



Şekil 2. KF'li çocuklarda kronik tekrarlayan hafif dereceli karın ağrısına yaklaşım (80).

Kaynaklar

1. Özkan T., Kasırga E., Ecevit Ç. Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Kistik Fibrozis Değerlendirme Rehberi. 2020: 31.
2. Assis DN, Freedman SD. Gastrointestinal Disorders in Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. 2016 Mar;37(1):109-18. doi: 10.1016/j.ccm.2015.11.004. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26857772.
3. Mousa HM, Woodley FW. Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis: current understandings of mechanisms and management. Curr Gastroenterol Rep. 2012;14:226–235.
4. Blondeau K, Pauwels A, Dupont L, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50:161–6.
5. Woodley FW, Machado RS, Hayes D Jr, et al. Children with cystic fibrosis have prolonged chemical clearance of acid reflux compared to symptomatic children without cystic fibrosis. Dig Dis Sci 2014; 59:623.
6. RobinsonNB, DiMangoE. Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease. Ann Am Thorac Soc 2014;11: 964–8.
7. Maqbool A, Pauwels A. Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease. J Cyst Fibros. 2017 Nov;16 Suppl 2: 2-13.
8. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:498–547.
9. Houghton LA, Lee AS, Badri H, et al. Respiratory disease and the oesophagus: reflux, reflexes and microaspiration. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:45).–60.
10. Higton A, Collins S, Bilton D. Gastroesophageal reflux causing nutritional failure and vomiting in a teenager with cystic fibrosis and respiratory failure. J R Soc Med 2011;104(Suppl. 1): S44–8.
11. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastro- esophageal reflux disease. Gastroenterology 2008; 135:1392–413 [413 e1–5].
12. Omari T. Gastro-oesophageal reflux disease in infants and children: new insights, developments and old chestnuts. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41(Suppl. 1): S21–3.
13. Van der Doef HP, Arets HG, Froeling SP, et al. Gastric acid inhibition for fat malabsorption or gastroesophageal reflux disease in cystic fibrosis: longitudinal effect on bacterial colonization and pulmonary function. J Pediatr 2009; 155:629–33.
14. Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T, et al. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35(Suppl. 4): S308–18.
15. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Apr 27;4(4):CD003424. doi: 10.1002/14651858.CD003424.pub5. PMID: 33905540; PMCID: PMC8079129.
16. Sierra, D., Wood, M., Kolli, S., Felipez, L. M (2018). Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease. Pediatrics in Review, 39(11);542–549. doi:10.1542/pir.2017-0234
17. Yahav J, Samra Z, Blau H, et al. Helicobacter pylori and Clostridium difficile in cystic fibrosis patients. Dig Dis Sci 2006; 51: 2274–9.
18. Kaunitz JD, Akiba Y. Review article: duodenal bicarbonate — mucosal protection, luminal chemosensing and acid–base balance. Aliment Pharmacol Ther Dec 2006;24(Suppl. 4):169–76
19. Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, et al. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. Pediatr Radiol. 2006; 36:233–240.
20. Karimi A, Gorter RR, Sleeboom C, et al. Issues in the management of simple and complex meconium ileus. Pediatr Surg Int. 2011; 27:963–968.
21. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, et al. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 50:569–572.
22. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009; 373:1891–1904.
23. Casaccia G, Trucchi A, Nahom A, et al. The impact of cystic fibrosis on neonatal intestinal obstruction: the need for prenatal/ neonatal screening. Pediatr Surg Int. 2003; 19:75-78).
24. Bethesda, MD., Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Cystic Fibrosis Foundation; 2016
25. Olivier AK, Gibson-Corley KN, Meyerholz DK. Animal models of gastrointestinal and liver diseases: animal models of cystic fibrosis: gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary disease and pathophysiology. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2015;308(6): G5).9–G471
26. Yang N, Garcia MAS, Quinton PM. Normal mucus formation requires cAMP-dependent HCO3- secretion and Ca2þ-mediated mucin exocytosis. J Physiol. 2013;591(18):5).81–5).93
27. Escobar MA, Grosfeld JL, Burdick JJ, et al. Surgical considerations in cystic fibrosis: a 32-year evaluation of outcomes. Surgery. 2005;138 (4):560–571, discussion 571–572
28. Scotet V, Duguépéroux I, Audrézet M-P, et al. Focus on cystic fibrosis and other disorders evidenced in fetuses with sonographic finding of echogenic bowel: 16-year report from Brittany, France. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(6): 592. e1–e6
29. Ruiz MJ, Thatch KA, Fisher JC, et al. Neonatal outcomes associated with intestinal abnormalities diagnosed by fetal ultrasound. J Pediatr Surg. 2009;44(1):71–74, discussion 74–75

30. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2017;16(suppl 2): S32–S39
31. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005; 352:1992–2001
32. Delpin CA, Czyrko C, Ziegler MM, et al. Management and survival of meconium ileus—A 30-year review. Ann Surg. 1992; 215:179–185
33. Keckler SJ, St Peter SD, Spilde TL, et al. Current significance of meconium plug syndrome. J Pediatr Surg. 2008 May;43(5):896-8.
34. Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, et al. ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Jan;50(1):38-42.
35. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2011; 10: S24–S28.
36. Brown NJ, Read NW, Richardson A, et al. Characteristics of lipid substances activating the ileal brake in the rat. Gut. 1990;31: 1126–1129.
37. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. Gut 2007;56(8):1153–63.
38. Dray X, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, et al. Distal intestinal obstruction syndrome in adults with cystic fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2:498–503.
39. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. Gastroenterology 1981;81(6):1143–61.
40. Munck A, Alberti C, Colombo C, et al. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: associated factors and outcome. J Cyst Fibros 2016;15(4):531–9.
41. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, et al. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. Gastroenterology 2006;131(4):1030–9.
42. Minkes RK, Langer JC, Skinner MA et al. Intestinal obstruction after lung transplantation in children with cystic fibrosis. J Pediatr Surg 1999;34(10):1489–93.
43. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, et al. GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. Chest 2003;123(1):37–41.
44. Morton JR, Ansari N, Glanville AR, et al. Distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in patients with cystic fibrosis after lung transplantation. J Gastrointest Surg 2009; 13(8):1448–53.
45. Jaffe BF, Graham III WP, Goldman L. Postinfancy intestinal obstruction in children with cystic fibrosis. Arch Surg 1966;92(3):337–43.
46. 118- Little TJ, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Modulation by high-fat diets of gastrointestinal function and hormones associated with the regulation of energy intake: implications for the pathophysiology of obesity. Am J Clin Nutr 2007;86(3):531–41.
47. Ooi CY, Jeyaruban C, Lau J, et al. High ambient temperature and risk of intestinal obstruction in cystic fibrosis. J Paediatr Child Health 2016;52(4):430–5
48. Liong SY, Awad D, Jones AM, et al. The adult cystic fibrosis patient with abdominal pain: what the radiologist needs to know. Clin Radiol. 2011; 66:132–139.
49. JM Abraham, S Sabharwal, R Grand, et al. Recommendations of the task force on distal intestinal obstruction syndrome. Bethesda, MD, USA: Cystic Fibrosis Foundation; 2016[PortCF].
50. Van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, et al. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal. Curr Gastroenterol Rep. 2011; 13:265–270.
51. Constantine S, Au VW, Slavotinek JP. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in adults: a review. Australas Radiol. 2004; 48:5).0–5).8.
52. Öztürk H, Dalgıç B. Kistik fibroziste gastrointestinal sistem tutulumu ve tedavi yaklaşımları. Aslan AT, Şişmanlar Eyüboğlu T, editörler. Kistik Fibrozis. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.89-93.
53. Cares K, El-Baba M. Rectal prolapse in children: significance and management. Curr Gastroenterol Rep. 2016;18(5):22
54. Holsclaw DS, Rocmans C, Shwachman H. Intussusception in patients with cystic fibrosis. Pediatrics. 1971;48(1):51–8.
55. Nash EF, Stephenson A, Helm EJ, et al. Intussusception in adults with cystic fibrosis: a case series with review of the literature. Dig Dis Sci. 2011; 56:3695–3700.
56. Menten R, Lebecque P, Saint- Martin C, Clapuyt P. Outer diameter of the vermiform appendix: not a valid sonographic criterion for acute appendicitis in patients with cystic fibrosis. AJR Am J Roentgenol 2005;184(6):1901–1903.
57. Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, et al. Appendix in children with cystic fibrosis: US features. Radiology. 2004; 232:187–189.
58. Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient. Radiographics. 2006; 26:679–690.
59. Chaun H. Colonic disorders in adult cystic fibrosis. Can J Gastroenterol. 2001;15:586–590.
60. Nakajima K, Oshida H, Muneyuki T, Kakei M. Pancrelipase: an evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency. Core Evid. 2012; 7:77–91.
61. Borowitz Ds, Grand RJ, Durie PR. use of pan- creatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. The Journal of pediatrics. 1995;127(5):681-4.

62. Manor O, Levy R, Pope CE, et al. Metagenomic evidence for taxonomic dysbiosis and functional imbalance in the gastrointestinal tracts of children with cystic fibrosis. Sci Rep. 2016;6(1):22493
63. Hoen AG, Li J, Moulton LA, et al. Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis. J Pediatr. 2015;167(1):138–147.e1–e3
64. Rovner AJ, Schall JI, Mondick JT, et al. Delayed small bowel transit in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 57:81–4.
65. Hedsund C, Gregersen T, Joensson IM, et al. Gastrointestinal transit times and motility in patients with cystic fibrosis. Scand J Gastroenterol 2012; 47(8–9):920–6.
66. Gelfond D, Ma C, Semler J, et al. Intestinal pH and gastrointestinal transit profiles in cystic fibrosis pa- tients measured by wireless motility capsule. Dig Dis Sci 2013;58(8):2275–81.
67. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth. Am J Gastroenterol. 2020;115(2):165–78.
68. Bauer MP, Farid A, Bakker M, et al. Patients with cystic fibrosis have a high carriage rate of non- toxigenic Clostridium difficile. Clin Microbiol Infect. 2014;20(7): O446-9.
69. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium dif- ficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66(7): e1–e48.
70. Goralski JL, Lercher DM, Davis SD, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis in cystic fibrosis: a case series and review of the literature. J Cyst Fibros 2013;12:9–14.
71. Daza Wilson, Dadán Silvana, Rojas Ana María. Prevalence of food allergies in patients with cystic fibrosis seen in the Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Service of Gastronutriped in Bogotá between 2009 and 2013. Rev Col Gastroenterol [Internet]. 2014 Sep [cited 2021 Dec 19] ; 29(3): 247-252.
72. Capucilli P, Cianferoni A, Grundmeier RW, Spergel JM. Comparison of comorbid diagnoses in children with and without eosinophilic esophagitis in a large population. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Dec;121(6):711-716.
73. Maisonneuve P, FitzSimmons SC, Neglia JPet al. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. J Natl Cancer Inst. 2003;95(5):381–7 Initial prospective cohort report of cancer incidence in in the US.
74. Meyer KC, Francois ML, Thomas HK, et al. Colon cancer in lung transplant recipients with CF: increased risk and results of screening. J Cyst Fibros. 2011; 10:366–369.
75. Scott P, Anderson K, Singhania M, Cormier R. Cystic fibrosis, CFTR, and colorectal cancer. Int J Mol Sci. 2020;21(8).
76. Strubberg AM, Liu J, Walker NM, et al. Cftr modulates Wnt/beta-catenin signaling and stem cell proliferation in murine intestine. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2018;5(3):253–71.
77. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, et al. Cystic fibrosis colorectal cancer screening consensus recommendations. Gastroenterology. 2018;154(3):736–5) e14 First colorectal cancer screening guidelines in CF.
78. Chang EH, Lacruz RS, Bromage TG, et al. Enamel pathology resulting from loss of function in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in a porcine animal model. Cells Tissues Organs. 2011;194(2-4):249-54.
79. Lee AL, Rawlings S, Bennett KA, Armstrong D. Pain and its clinical associations in individuals with cystic fibrosis: A systematic review. Chron. Respir. Dis. 2016; 13: 102–17
80. Bolia R, Ooi CY, Lewindon P, et al. Practical approach to the gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. J Paediatr Child Health. 2018 Jun;54(6):609-619.

6. ENDOKRİN SİSTEM KOMPLİKASYONLAR

Kistik Fibrozis ve Diyabet

Kistik fibrozis ilişkili diyabet (KFİD), kistik fibrozisin (KF) en sık morbiditesidir. Avrupa KF Epidemiyolojik kayıt sisteminde, KFİD sıklığı 10-14 yaş arasında %5, 15-19 yaş arasında %13 (1) olarak bildirilmekle birlikte diyabet tanısı için düzenli tarama yapılmadığında KFİD'nin gözden kaçması olasılığı vardır. Değişik serilerde 10 yaş altında %5'den az bildirilmiş olup Türkiye'de Ulusal KF kayıt sistemi 2020 verilerinde KFİD, %3,41 oranında görülmüştür (1). Bunun nedeni Türkiye UKKS'deki olguların önemli bir bölümünün 10 yaş altında olmasıdır (2).

Patofizyolojide birden çok süreç sorumlu tutulsa da asıl bozukluk insülin eksikliğidir. İnsülin eksikliği kısmen ekzokrin pankreas zedelenmesinin yarattığı fibrozis ve yağ infiltrasyonunun pankreas adacıklarında zedelenmeye yol açması ve buna bağlı insülin ve glukagon eksikliğinden kaynaklanır (3). KF transmembran regülatör (KFTR) proteini, beta hücrelerinde de ifade edildiğinden KFTR'deki defektin insülin eksikliği gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca insülin direnci, kalori alımını artırma gereksinimi, mide boşalmasının gecikmesi, bağırsak motilitesinin bozulması ve karaciğer hastalığı da KFİD gelişiminde rol oynar (4-6).

Sürekli glukoz izlem sistemleri (deri altına yerleştirilen alıcıyla kan şekerini 24 saat boyunca sürekli izleyen sistemler) KF'li bireylerde diyabet gelişmesinden çok önce tokluk kan şekerinin yükseldiğini ortaya koymaktadır. Hastalar insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu ya da diyabet gibi klinik evreler arasında gidip gelebilirler. Bu tür klinik değişkenlik genellikle insülin direncini arttıran gelişmelerle (enfeksiyon, pulmoner alevlenme ya da glukokortikoid kullanımı) ilişkilidir (7). Bununla birlikte, diyabet tanı ölçütleri ilk kez sağlandığında, daha sonra hiperglisemi düzelse de, KFİD'nin başladığı kabul edilir. Zira diyabetle ilişkili mortalite ve komplikasyonların gelişimi değerlendirildiğinde, diyabet başlangıcından sonra kan şekerinde düzelme görülse de bu dönemin mortalite ve morbiditeyle ilişkili olduğu anlaşılmıştır (8). Diyabet geliştiğinde KF'li hastalar çoğunlukla diyabetin klasik semptomlarını (poliüri, polidipsi) göstermezler. Ayrıca insülin eksikliği ciddi boyutta olsa da mutlak değildir, bu nedenle diyabet ketoasidozu gibi ağır tablolar beklenmez. Olguların 2/3'ünde açlık kan şekeri normal sınırlardadır. Bu nedenle diyabet tanısı semptomlardan ve açlık kan şekeri ölçümlerinden çok oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile düzenli taramaya dayanır. HbA1c, KF'li olgularda glisemik durumu yeterince yansıtmaz. HbA1c yüksekliği hiperglisemi açısından anlamlıdır, ancak normal ise diyabeti dışlamak olanaklı değildir. Bu nedenle taramada kullanılması önerilmez (9).

Diyabet, KF'li bireylerde akciğer fonksiyonlarında bozulma oluşmasında sorumlu unsurlardan kabul edilmektedir. İnsülin yetersizliğinin doğurduğu katabolik etkiler beslenme durumu ve kas kütlesi üzerine olumsuz etki gösterir; ayrıca hiperglisemi akciğerlerde pro-inflamatuvar, bakterilere izin veren bir pulmoner çevreye yol açar (10-13). Nitekim, 1990'larda KFİD'li popülasyonda ölüm riski 13,4 kat artmışken, 2008'e gelindiğinde bu risk 3,5 kata kadar düşmüş olup bu düşüş, yıllık diyabet taramalarına ve insülin tedavisinin erken başlanmasına bağlanmaktadır (2).

KFİD'nin tedavisinde beslenme yaklaşımı tip 1 ve tip 2 diyabetten farklıdır. Obezite söz konusu olmadığı sürece kalori kısıtlaması yapılmamalıdır. Ayrıca önerilen tuz ve protein miktarları da daha yüksektir (Tablo 1) (7). Hastalara karbonhidrat (KHO) sayımının öğretilmesi öğünden önceki insülin dozunun hesaplanmasında yardımcı olur. KFİD gelişiminde ana neden insülin eksikliği olduğundan tedavide insülin kullanılmakta olup oral antidiyabetik ilaçlar önerilmemektedir. İnsülin tedavisinin yönetimine ilişkin öneriler Tablo 2'de sunulmuştur (7). Açlık hiperglisemisi olan hastalarda bazal-bolus ya da pompa tedavisi kullanılabilir. Açlık hiperglisemisi olmayanlarda ise tedavi standardı özellikle kronik kilo kaybını düzeltmek amacıyla öğünlerde hızlı etkili insülin analoglarının kullanılmasıdır (14). Bununla birlikte bazı hastalar yalnız uzun etkili insülin tedavisiyle de izlenebilmektedir. Beslenme durumu hastaların sağ kalımını önemli ölçüde etkilediğinden tedavide temel ilke (özellikle kronik malnutrisyo-

Tablo 1: KFİD'de tıbbi beslenme tedavisine ilişkin önerilerin diğer T1 ve T2 DM önerileriyle karşılaştırması (7).

	Tip 1 ve 2 Diyabet	KFİD
Kalori	Normal gereksinimin %100 ya da daha azı[#]; VA gözetilmeli, fazla kilo önlenmeli	Normal gereksinimin %120-150'si (ya da daha fazlası) [#]; düşük kiloluluk önlenmeli
Yağ	Günlük enerjinin %35 ya da daha azı	Günlük enerjinin %40'ı
Toplam KHO	Günlük enerjinin %40-60'ı	Günlük enerjinin %45-50'si
Lif	Niceliksel öneri olmasa da glisemik kontrol açısından tüketilmesi önerilir	Beslenmesi iyi olanlarda önerilebilir, VA düşük olanlarda enerji alımını bozabilir
Protein	Günlük enerjini %10-20'si; 1gr/kg'ı aşmamalıdır	Sağlıklı bireylerdeki referans değerin %200'ü
Tuz	Azaltılmalı; ≤6gr/g	Gereksinim fazladır, sınırlanmaz

[#]Yaş ve cinsiyete göre normal gereksinim

Tablo 2: KFİD'de insülin tedavisinin yönetimine ilişkin ilkeler (7).*

Genel ilkeler	Olağan sağlık durumunda KFİD'li hastalar 0,5-0,8 Ü/gün insülin gereksinimi duyarlar. Stres sırasında gereksinim artabilir.
	İnsülin yetersizliğinin katabolik etkileri nedeniyle temel ilke hastaya güvenle tolere edebileceği en fazla insülini sağlamaktır
	KF yönetiminde hastanın gereksinimlerini karşılayan ve yaşam tarzına en uygun insülin rejimi seçilmelidir.
Bazal insülin	Genel tedavi hedefi 0,25 U/kg/gün'dür*, bunun yarısıyla başlanarak açlık kan şekerine (KŞ) göre artırılır.
Öğünlerde	Genellikle her 15 gr KHO için 0,5-1 Ü hızlı etkili insülinle başlanır*
	Öğünden 2 saat sonra, tokluk KŞ hedefine ulaşılıncaya dek her 15 gr KHO için 0,5 Ü artırılır*
	Çok küçük hastalarda, ya da ne kadar tüketeceği bilinmeyen çocuklarda hızlı etkili insülin öğünden hemen sonra uygulanabilir.
	Açlık hiperglisemisi olmayan hastalar yalnız öğün insülini ya da yalnız bazal insülinle yönetilebilir (hastanın yeme alışkanlıkları-yeme sıklığı ve öğünlerde KHO tüketimi- göz önünde bulundurulmalıdır).
Düzeltme dozu (insülin duyarlılık faktörü)	Yemekten önce düzeltme dozu için 150 mg/dl üzerinde her 50 mg/dl yüksekliğe 0,5 Ü hızlı etkili insülinle başlanarak gereksinime göre değiştirilebilir.*
Gece drip-besleme kullananlarda	Genellikle akşam tek doz regüler ve NPH insülin karışımı drip-infüzyonu karşılayabilir. Regüler drip infüzyonun ilk yarısını, NPH insülin ikinci yarıyı karşılar.
	Başlangıç dozu: Gece boyunca alınacak KHO miktarı hesaplandıktan sonra her 15 gr KHO için 0,5-1 Ü dozundan indülin gereksinimi hesaplanır; yarısı regüler, diğer yarısı NPH insülin olarak uygulanır*
	Drip infüzyonun başlanmasından 4 saat sonraki KŞ regüler insülin, bitimindeki KŞ düzeyi ise NPH dozunun düzenlenmesinde kullanılır. Nadiren hızlı etkili insülin analoğu başlangıçta düzeltme dozu olarak gerekebilir.
	Bu "uzun bir öğün" olarak düşünülmelidir, insülin bazal gereksinim için değildir. Yalnız drip-infüzyon kullanılacağı zaman uygulanır.
Kaynakların kısıtlı olduğu durumlarda	Analog insülinler kullanılamadığında NPH ve/ya Regüler insülin kullanılabilir, ancak tokluk döneminin geç safhasında hipoglisemi önlenmelidir. Gece NPH, öğünlerde regüler insülin kullanılabilir.
	KŞ ölçümü kaynakların elverdiği ölçüde açlık ve tokluk KŞ'ni ölçerek yapılmalıdır.

*Bu öneriler ISPAD kılavuzu (7) önerilerinden alınmış olmakla birlikte her hastaya uymayabilir, özellikle küçük çocuklarda daha düşük dozlar kullanılması gerekebilir. KFİD, çocuk endokrinologları tarafından yönetilmeli, hipoglisemiye yol açmaktan kaçınılmalıdır.

nu olan KFİD'lilerde) insülinin anabolik etkilerinden yararlanmak amacıyla hastaya tolere edebileceği en yüksek insülin dozunu sağlamaktır (7).

Yukarıdaki bilgiler ışığında 2010 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADB), KF Vakfı ve Endokrin Topluluğu'nun ortaklaşa belirlediği kılavuza göre KFİD'ye ilişkin temel öneriler aşağıdaki biçimde sıralanabilir (15):

Tanıya ilişkin

- KFİD başlangıcı, daha sonra hiperglisemi düzelse bile KF'li bireyin diyabet tanı ölçütlerini ilk sağladığı tarih olarak kabul edilmelidir.
- KFİD tanısı, stabil bazal sağlık durumunda standart ADB ölçütleri kullanılarak konulur:
  - Açlık plazma glukozunun ≥126 mg/dl olması
  - OGTT'de 2. saat plazma glukozunun ≥200 mg/dl olması (Ayrıca OGTT sırasında 1. saat ya da diğer ara plazma glukoz düzeylerinin ≥200 mg/dl olması klinik bozulmayla ilişkilendirilmiş olduğundan OGTT sırasında plazma glukozunun 30 dakikada bir ölçülmesini önerenler vardır) (16).
  - HbA1c ≥6,5 olması(HbA1c nin bu düzeyin altında olması KFİD tanısını dışlamaz)
  - Diyabet semptomlarına rastgele ölçümlerde plazma glukozu ≥200 mg/dl eşlik ediyorsa
- KF'li bireylerde akut hastalık (evde ya da hastanede iv antibiyotik ya da sistemik glukokortikoid kullanımı) sırasında 48 saat devam eden açlık kan glukozunun ≥126 mg/dl, tokluk (yemekten 2 saat sonra) plazma glukozunun ≥200 mg/dl olması
- Enterik sürekli drip besleme uygulanan KF'li bireylerde KFİD tanısı iki farklı günde, orta ya da drip infüzyon sonu plazma glukoz düzeyinin ≥200 mg/dl olması
- Gestasyonel diyabet tanısı Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu Birliği ölçütlerine göre konulur
  - 75 gr OGTT'inde 0,1 ve 2. saat glukoz düzeylerine göre aşağıdakilerden herhangi birisi varsa
- Açlık plazma glukozunun ≥92 mg/dl olması
- 1. saat plazma glukozunun ≥180 mg/dl olması
- 2. saat plazma glukozunun ≥153 mg/dl olması
  - Gestasyonel diyabet saptanan bireyler KFİD kabul edilmez. Gebelik sona erdikten 6-12 hafta sonra KFİD taraması yapılması gerekir

Taramaya ilişkin

- Taramada HbA1c'nin kullanılması önerilmez.
- KFİD taraması 2 saatlik OGTT (çocuklarda 1,75gr/kg glukoz, azami 75 gr glukoz ile) gerçekleştirilmelidir.
- 10 yaşından başlayarak tüm KF'li hastalarda KFİD için yıllık tarama yapılmalıdır (Bazı merkezler 10 yaşından küçüklerde %1-5 oranında KFİD tanımlandığından OGTT ile taramayı 6 yaşından başlayarak yıllık taramaktadır) (17).
- Akut pulmoner alevlenmesi olan, intravenöz antibiyotik ve/veya sistemik glukokortikoid kullanan KF'li hastalar KFİD açısından açlık ve tokluk (2. saat) plazma glukoz düzeylerinin 48 saat boyunca izlenmesiyle taranmalıdır.
- Sürekli enteral besleme uygulanan KF'li hastalarda KFİD taraması, orta ve drip infüzyon sonu plazma glukoz düzeyleri ilk kez gastrostomi/tüp beslemenin başlandığı dönemde, daha sonra aylık olarak evde ölçülerek yapılmalıdır.
- KF'li kadınlardan, önceden KFİD tanısı almamış ve son 6 ay içinde KFİD taraması yapılmamış olanlar, gebelik planladığı ya da gebeliği kesinleştiğinde 2 saatlik 75gr glukoz OGTT ile KFİD yönünden taranmalıdır.
- KFİD'si olmayan KF'li gebelerde, gestasyonel diyabet için biri 6-12 hafta, diğeri 24-28 hafta arasında olmak üzere iki kez 75 gr glukoz ile OGTT yapılmalı, 0,1 ve 2. saatlerde plazma glukozu ölçülerek taranmalıdır.
- Gestasyonel diyabeti olan KF'li kadınlarda gebelikten 6-12 hafta sonra 75 gr glukoz ile açlık OGTT ile KFİD taraması yapılmalıdır.
- Daha önce KFİD tanısı almamış veya son 6 ay içinde KFİD taraması yapılmamış KF'li hastalara transplantasyon prosedürü uygulanacaksa, ameliyattan önce OGTT ile KFİD için tarama yapılmalıdır.

- Transplant yapılan hastalarda plazma glukoz düzeyleri perioperatif yoğun bakım döneminde ya da hastaneden taburcu olana dek yakın izlenmeli, hastaneden taburcu edildikten sonra KFİD taraması diğer KF'li hastalardaki gibi sürdürülmelidir. Öte yandan KF Vakfı, daha önce KFİD saptanmayan bireylerde, transplantasyondan 3-6 ay sonra bir kez, bunu takiben yıllık aralıklarla KFİD taramasının yapılmasını önermektedir (18,19).

Yönetimle ilgili

- KFİD'li hastalar 3 ayda bir diyabet ve KF konusunda deneyimli multidisipliner bir ekip tarafından izlenmelidir.
- KFİD'li hastalar diyabet yönetimine ilişkin eğitim almalıdır.
- KFİD'li hastalar insülin ile tedavi edilmelidir. Oral antidiyabetik ajanlar KFİD'deki beslenme ve metabolik sonuçları düzeltmede insülin kadar etkili değildir.
- İnsülin kullanan KFİD'li hastalar günde en az üç kez KŞ ölçümü yapmalıdır. Pek çok hastada yeme ve yaşam tarzı, egzersiz ve bağırsak sorunlarına (örn. gastroparezis, sağlık durumunda akut gelişmeler) ve endişelere göre en az 4-8 kez KŞ ölçümü önerilmektedir.
- KFİD'li hastalar, ADB'nin tüm diyabetlilere önerdiği plazma glukoz hedeflerini sağlamaya çalışmalıdır. Ciddi ya da tekrarlayan hipoglisemi gözlenen hastalarda hedefler gevşetilebilir, bireyselleştirme önemlidir.
- KFİD'li hastalarda insülin tedavini yönetmede kullanılmak üzere 3 ayda bir HbA1c ölçümü yapılmalıdır. Çoğu hastada diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından kaçınmak için tedavide HbA1c hedefi ≤%7'dir. Ancak ciddi ya da tekrarlayan hipoglisemi gözlenen hastalarda bu hedef biraz daha gevşetilebilir, bireyselleştirme önemlidir.
- KF Vakfı'nın kanıta dayalı kılavuzlarında tüm KF'li bireylere yönelik beslenme önerileri aynı zamanda KFİD'li hastalar için de geçerlidir.
- KFİD'li hastaların haftada en az 150 dk orta şiddette aerobik egzersiz yapmaları önerilmektedir.

Komplikasyonlara ilişkin

- KFİD'li hastalardan insülin tedavisi kullananlar ve ebeveynleri hipoglisemi semptomları, hipogliseminin önlenmesi ve tedavisi, glukagon kullanımı konusunda eğitim almalıdır.
- ADB kılavuzunda tüm diyabetli hastalara önerilmekte olan kan basıncı kontrolü tüm düzenli vizitlerde yapılmalı, çocukluk çağında yaş ve cinsiyete göre 90 persentilin üzerindeki değerlerde bir başka gün kan basıncı ölçümü yinelenmelidir.
- Mikrovasküler komplikasyonlar için yıllık izlem, KFİD tanısından 5 yıl sonra, eğer tanı zamanı bilinmiyorsa ilk kez açlık hiperglisemisi saptandığında başlanmalıdır.
- Hipertansiyon ya da mikrovasküler komplikasyon saptanan hastalar ADB'nin tüm diyabetlilere önerdiği standart tedavileri kullanmalıdır; ancak tuz ve protein alımında kısıtlama yapılmamalıdır.
- Pankreatik ekzokrin yetmezlik geliştirmemiş KFİD'li hastalardan, obezite, ailede koroner arter hastalığı öyküsü ya da transplantasyondan sonra immün supresif kullanımı olanlarda yıllık lipid profili önerilmektedir.

KF ve Kemik Sağlığı

KF'li hastalarda, D vitamini eksikliği, bağırsaklarda emilim bozukluğu ve hastalık aktivasyonunun oluşturduğu enerji tüketiminde artışa bağlı olarak enerji dengesinin bozulması ve bunun doğurduğu beslenme yetersizliği, glukokortikoid kullanımı, kronik inflamasyon, püberte gecikmesi ve hipogonadizm, karaciğer hastalığı ve K vitamini eksikliği gibi çok sayıda etmen kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir. Hastalar ayrıca hipoparatiroidi ve çölyak hastalığı açısından taranmalı ve tedavi edilmelidir. KFİD'nin de osteoporozu artırdığı ileri sürülmektedir.

KFTR kemik hücrelerinde ifade edilmektedir. Bununla birlikte KFTR gen mutasyonu ve hastalığın kendisinin kemik sağlığına olumsuz etkisi henüz tam olarak ortaya konulmamıştır. Histomorfometrik çalışmalar, KF ilişkili kemik hastalığında birincil sorunun kemik yapımında azalma olduğunu, ayrıca osteoklast sayısı ve kemik yıkımının da hızlandığını göstermektedir. Kemik yapım ve

yıkımı arasındaki dengesizlik kemik kitlesinde azalmaya neden olur (20,21). Bu temel sorunlara kalsiyum ve D vitamini emilim bozukluğundan kaynaklanan mineralizasyonda azalma da eşlik edebilir. KF'li erişkinlerde KMD düşüklüğü yüksek orandadır. Yüksek çözünürlüklü periferal kantitatif bilgisayarlı tomografi (HR-pQCT), KF'li erişkinlerde özellikle trabeküler kemikte iskelet mikromimarisinin de değiştiğini ortaya koymuştur. KF'li hastalarda KMD'deki düşüklük yaş, malnutrisyon (VKİ'de azalma) ve akciğer hastalığının derecesi (FEV1 düşüklüğü), ayrıca erkek cinsiyetle ilişkili bulunmuştur (22). Osteoporoza bağlı omurga ve kot kırıkları yalnız pulmoner işlevleri olumsuz etkilemekle kalmaz, aynı zamanda akciğer transplantasyonu için kontrendikasyon oluşturabilir (23).

Çocuklarda özellikle kemik mineral yoğunluğunun en hızlı arttığı dönem olan ergenlikte KF'li çocuklarda büyümenin yavaşlaması ve püberte gecikmesi KMD'yi olumsuz etkiler. 5-10 ve 10-20 yaşlarında KF'li bireylerde KMD ölçümünü kesitsel olarak karşılaştıran bir çalışmada küçük yaş grubunda KMD normal sınırlarda iken 10-20 yaş arasında düşük bulunmuştur (24-26).

Kemik sağlığının değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntem çift enerjili X-ışını emilim ölçümüdür ("dual energy X-ray absorptiomettry"-DEXA). Ancak çocuklarda büyüme ve iskelet matürasyonunda gecikme DEXA ölçümlerinin sağlıklı değerlendirilmesini güçleştirir, o nedenle değerlendirmede boy, boy yaşı ve kemik yaşı göz önünde bulundurulmalıdır.

KF ilişkili osteoporoz ve kırık riskini azaltmak için temel yaklaşım, yaşam tarzında kemik sağlığını destekleyen tutumların benimsenmesidir. Yeterli kalsiyum ve D vitamini tüketimi, tolere edilebildiği oranda kendi ağırlığını taşımaya dayanan (yerçekimine karşı) aerobik egzersiz, beslenme ve akciğer sağlığının optimal hale getirilmesi, kemiğe olumsuz etkiyen ilaçlardan (glukokortikoid ve immün supresan ilaçlar) olabildiğince kaçınma kemik sağlığını iyileştirmeye yönelik yaklaşımlardır.

KF'te osteoporoza yönelik tıbbi tedavide yalnız bisfosfonatlara ilişkin erişkinlerde yürütülmüş çalışmalardan gelen veri vardır. Erişkin çalışmaları bisfosfonatların kemik mineralizasyonunu iyileştirdiğini gösterse de kırık riskini azaltmada etkisi tam olarak aydınlığa kavuşmuş değildir (27). Ayrıca erişkin KF'li hastalarda pamidronat kullanımı ile %75'e varan oranda kemik ağrıları, ateş, flebit gibi yan etkiler bildirilmiştir (28). KF tedavisinde son iki dekaddaki gelişmelere karşın çalışmalar, kemik sağlığı konusundaki olumsuz bulguların bu iyileşmeden pek etkilenmediğini, değişiklik göstermediğini düşündürmektedir (29).

Yukarıdaki veriler ışığında Kuzey Amerika (30) ve Avrupa (31) kılavuzlarında bazı farklılıklar olmakla birlikte KF ilişkili kemik hastalığı için öneriler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

KF ilişkili kemik hastalığı değerlendirmesi

- 8-10 yaştan başlayarak DEXA ile KMD taraması yapılmalıdır.
- KMD z skoru:
  - o >-1 ise 5 yılda bir,
  - o -1 ile -2 arasında ise 2 yılda bir,
  - o <-2 ise yılda bir tekrarlanmalıdır.
- Risk faktörü olanlarda KMD taramasına daha önce başlanabilir (örn. malnütrisyon, ideal ağırlığının %90'ının altında, FEV1 öngörülenin %50'sinden düşük, yılda 90 günü aşkın GK kullanımı, püberte gecikmesi ve kırık öyküsü olanlarda).
- Uzun süreli GK kullanımı varsa ya da transplantasyondan sonra yılda bir tekrarlanmalıdır.
- 20 yaş altında tüm vücut ve lomber KMD, 20 yaş üstünde lomber ve kalça KMD ölçülmelidir.
- KMD, 18 yaş altında Z skoru, 18-30 yaş arasında Z ya da T skoru, 30 yaş üstünde T skoru kullanılarak (30) değerlendirilmelidir
- 20 yaş altında boy yaş ve cinsiyete göre -1 standart sapmanın altında ise Z skoru boy yaşına göre değerlendirilmelidir.
- Çocuklarda KMD Z skoru -2 altında olma KF ilişkili KMD düşüklüğü oalrak değerlendirilmelidir.
- Çocuklukta osteoporoz tanısı KMD Z skoru <-2'nin yanı sıra kırık öyküsüne dayanmalıdır (düşük travma

ile bir alt ekstremite uzun kemik kırığı veya vertebrada kompresyon kırığı veya üst ekstremite uzun kemiklerinde iki kırık) (32).

- KMD z skoru -2'nin altında ya da kemik ağrısı olanlarda yan torakolomber grafi ile vertebrada kompresyon kırığı değerlendirilmelidir.

Yaşam tarzı ve beslenme desteği

- Beslenme durumu ve önerileri KF kılavuzlarındaki gibi sürdürülmeli, VKİ'nin yaş ve cinsiyete göre 25 persentil üstünde olması sağlanmalıdır.
- D vitamini düzeyi için henüz konsensüs sağlanmamış olmakla birlikte 25 OH vitamin D düzeyinin >30 ng/ml olması sağlanacak şekilde D vitamini desteği sağlanmalıdır (Süt çocukluğunda en az 800-1000 Ü, çocukluk çağında 1000-5000 Ü/g; 5 yaş altında 12000 Ü/hf, 5 yaş üstünde 50000 Ü/hf gerekebilir)
- Kalsiyum alımı yaşa göre önerilen kalsiyum miktarlarını (0-6 ay: 210 mg; 7-12 ay: 270 mg; 1-3 yaş: 500 mg; 4-8 yaş: 800 mg; 9-18 yaş: 1300 mg; 19-50 yaş: 1000 mg) sağlamalıdır.
- K vitamini desteği süt çocukluğunda 0,5-2 mg/g; 1 yaşın üstünde 1-10 mg/gün önerilmektedir.
- Çocuk ve ergenlerde haftada en az üç gün 20-30 dk ya da akciğer hastalığının izin verdiği oranda, kendi ağırlığını taşıyacak nitelikte (yerçekimine karşı) aerobik egzersiz önerilmelidir.

Tedavi

- Glukokortikoid tedavisi mümkün olan en düşük dozda uygulanmalıdır.
- Çocuklarda bisfosfonat tedavisi kullanımına çocuk endokrinolojisi ve kemik sağlığı konusunda uzman hekimler tarafından karar verilmelidir. Sekonder ya da GK ilişkili osteoporozda bisfosfonat kullanımına ilişkin verilerden yararlanarak uygulanabilir.

KF ve Büyüme

KF'li çocuklarda büyüme ve iskelet gelişimi çok sayıda etmene bağlı olarak geri kalabilir. Bunlar arasında malnutrisyon, malabsorpsiyon, pulmoner alevlenme, kronik inflamasyon, ergenlik gecikmesi ve hipogonadizm sayılabilir. Ciddi boy kısalığı olan KF'li çocukların endokrinoloji uzmanları tarafından değerlendirilmesi, izlem ve tedavisi gerekir. Hastalar tüm vizitlerde boy, vücut ağırlığı ve vücut kütle indeksi (VKİ) hesaplanarak yaşa göre persentillerle karşılaştırılmalıdır (2 yaş altında DSÖ, 2 yaş üstünde CDC büyüme eğrileri kullanılabilir) (33). KF'ye ilişkin 2018 yılı en iyi klinik uygulamalar kılavuzunun önerilerinde 2 yaştan önce kilo kaybı, boy ve ağırlık persentilinde düşme; 2 yaştan sonra yaş ve cinsiyete göre VKİ persentilinde düşme, ayrıca çocukluk çağı boyunca büyüme hızının düşmesi çocuk endokrinoloji kliniklerine yönlendirme ölçütüdür (31). Boy kısalığı ve büyüme geriliğini düzeltmek için öncelikle beslenme durumunun düzeltilmesi, yeterli enerji, protein ve D vitamini sağlanması, VKİ'nin yaş ve cinsiyete göre 25. persentil üstünde tutulması, hastalık alevlenmesi ve enfeksiyonların kontrol altına alınması, GK dozunun mümkün olduğu kadar sınırlanması gerekir. Boy kısalığı ve büyüme geriliğine yol açabilecek diğer sorunlar (örn. hipotiroidi, ergenlik gecikmesi, çölyak hastalığı, büyüme hormonu (BH) eksikliği, vb) yönünden değerlendirme yapılmalıdır.

Beslenme durumu kontrol altına alındıktan sonra püberte gecikmesi ya da hipogonadizmi olan KF'lilerde çocuk endokrinoloji uzmanları tarafından cinsiyet steroidi tedavisi uygulanabilir.

KF'li çocuk ve gençlerde rekombinan insan büyüme hormonu (rhBH) tedavisinin büyüme ve anabolik etkisini gözden geçiren bir sistematik derlemede 291 KF'li çocuk ve gençte yürütülen 6 ay-1 yıl süreli 8 çalışmada BH'nin büyüme ve kilo alımına kontrollerle karşılaştırıldığında ılımlı bir etkisi olduğu, düşük ve yüksek doz BH'nin etkileri arasında kısa vadede fark olmadığı, yaşam kalitesi ve klinik durumda anlamlı değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır (34). BH uygulanan KF'li çocuk ve gençlerin bir kısmında diyabet ölçütlerini karşılamasa da kan şekerinde yükselme gözlenmiştir.

Eldeki veriler KF'li çocuk ve gençlerde BH'nin büyüme ve klinik durumu iyileştirmede yararının oldukça sınırlı olduğunu düşündürmekte olup BH tedavisine ilişkin öneride bulunmak için daha uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır. Ciddi büyüme geriliği olan çocuk ve adö-

lesanlar çocuk endokrinolojisi uzmanları tarafından izlenmelidir. BH tedavisi malnutrisyon, malabzorpsiyon ya da büyümeyi olumsuz etkileyecek diğer durumlar (KFİD, çölyak hastalığı, vb) düzeltildikten sonra ağır büyüme geriliği olan olgularda çocuk endokrinolojisi uzmanları tarafından uygulanabilir.

Pratik noktalar:

- KFİD, KF'nin en sık morbiditesidir.
- 10 yaşından başlayarak tüm KF'li hastalarda KFİD için yıllık tarama yapılmalıdır.
- KFİD taramasında HbA1c'nin kullanılması önerilmez.
- KFİD taraması 2 saatlik OGTT (çocuklarda 1,75gr/kg glukoz, azami 75 gr glukoz ile) gerçekleştirilmelidir.
- KF hastalarına 8-10 yaştan başlayarak DEXA ile KMD taraması yapılmalıdır. Risk faktörü olanlarda KMD taramasına daha önce başlanabilir.
- KF'li çocuk ve gençlerde BH'nin büyüme ve klinik durumu iyileştirmede yararının oldukça sınırlı olduğunu düşündürmekte olup BH tedavisine ilişkin öneride bulunmak için daha uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.
- Ciddi büyüme geriliği olan çocuk ve adölesanlar çocuk endokrinolojisi uzmanları tarafından izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Koch D, Rainisio M, Madessani U, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly liked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001; 32: 343-50.
2. Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis related diabetes: current trends in prevalence, incidence and mortality. Diabetes Care 2009; 32: 1626-31.
3. Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD, et al. Reduced β-cell secretory capacity in pancreatic insufficient, but not pancreatic sufficient cystic fibrosis despite normal glucose tolerance. Diabetes 2017; 66: 134-44
4. Moran A, Diem P, Klein DJ, et al. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. J Pediatr 1991; 118: 715-23.
5. Hamdi I, Payne S, Barton D, et al. Genotype analysis in CF in relation to the occurrence of diabetes mellitus. Clin Genet 1993; 43: 186-9.
6. Yung B, Noormohamed FH, Kemp M, et al. CFRD: the role of peripheral insulin resistance and beta-cell dysfunction. Diabet Med 2002; 19: 221-6.
7. Moran A, Pillay K, Becker D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Compendium, Management of cystic fibrosis related diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2018; 19 (Suppl. 27): 64-74.
8. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for CFRD: recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation, the American Diabetes Association and the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care 2010; 33: 2697-708
9. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures under- estimate glycaemia in CF patients. Diabet Med 2004; 21: 691-6.
10. Prentice BJ, Jaffe A, Hameed S, et al. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. Eur Respir Rev 2021; 30: 200293.
11. Koch C, Rainisio M, Madessani U, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly liked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001; 32: 343-50.
12. Moran A, Basu R, Milla C, Jensen M. Insulin regulation of free fatty acid kinetics in adult cystic fibrosis patients with impaired glucose tolerance. Metabolism 2004; 53: 1467-72.
13. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in CF. J Cyst Fibros 2007; 6: 101-9.
14. Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. Diabetes Care 2009; 32: 1783-8.
15. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for CFRD: recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation, the American Diabetes Association and the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care 2010; 33: 2697-708.
16. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, et al. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. Diabetes Care 2011; 34: 292-5.
17. Ode KL, Chan CL, Granandos A,et al. Endocrine complications of cystic fibrosis: A multisystem disease of the endocrine organs. Semin Resp Crit Care Med 2019; 40: 819-24.
18. Hadjiliadis D, Madill C, Chaparro C, et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. Clin Transplant 2005; 19: 773-8.

19. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. J Cyst Fibros 2019; 18: 321- 33.
20. Elkin SL, Vedi S, Bord S, et al. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. Am J Resp Crit Care Med 2002; 166: 1470-4.
21. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. Chest 2000; 118: 434 - 9.
22. Henderson RC, Madsen CD. Bone density in children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr 1996; 128: 28-34.
23. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. Calcif Tissue Int 2010; 86: 1-7.
24. Kelly A, Schall J, Stallings VA, Zemel BS. Trabecular and cortical bone deficits are present in children and adolescents with cystic fibrosis. Bone 2016; 90: 7-14.
25. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. Thorax 2004; 59: 149-55.
26. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, et al. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 951-7.
27. Haworth CS, Selby PL, Adams JE, et al. Effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. Thorax 2001; 56: 314-6.
28. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, et al. Severe bone pain after intravenous pamidronate in adult patients with cystic fibrosis. Lancet 1998; 352: 1753-4.
29. Putman MS, Baker JF, Uluer A, et al. Trends in bone mineral density in young adults with cystic fibrosis over a 15 year period. J Cyst Fibros 2015; 14: 526-32.
30. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. JCEM 2005; 90: 1888-96.
31. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17: 153-78.
32. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. J Clin Densitom 2008; 11: 6-21.
33. Blackman SM, Tangpricha C. Endocrine disorders in cystic fibrosis. Pediatr Clin North Am 2016; 63: 699-708.
34. Thaker V, Carter B, Putman M. Recombinant growth hormone therapy for cystic fibrosis in children and young adults. Cochrane Database Syst Rev 2018; 17; 12: CD008901.

7. KULAK BURUN BOĞAZ KOMPLİKASYONLARI

Hastalar kulak burun boğaz kliniklerine çoğunlukla eşlik eden sinonazal semptomlar nedeniyle başvururlar. Kistik Fibroziste (KF) artmış vizkozite mukosiliyer klerensi bozarak persistan enfeksiyonlara ve kronik sinüzite neden olur. Ayrıca unilateral ve bilateral obstrüksiyona neden olan nazal polipozis sık gözlenir (1, 2).

Solunum sistemi tutulumuna bağlı gelişen inatçı ve rekürren enfeksiyonlar nedeniyle sık sık vestibülotoksik ve kokleotoksik (ototoksik) yan etkisi bulunan antibiyotik kullanımı gerekmektedir (3). Bu nedenle KF hastalarında işitme kaybı, tinnitus ve denge problemleri görülebilmektedir.

Solunum sekresyonlarının özelliklerinin değişmesi ve artmış vizkozite vokal kordları ve fonasyonu olumsuz etkilemekte ve hastalarda zorlu fonasyon ve disfoniye neden olmaktadır (4).

Sinonazal Komplikasyonlar

KF'li çocuklarda kronik sinüzit %92-100 ve nazal polipozis %32-45 sıklıkta görülür (5,6). Devamlılık gösteren semptomları olan çocuklarda yapılan endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) hastaların hayat kalitesini artırır. Bu sebeple devamlılık gösteren burun tıkanıklığı, burun akıntısı, geniz akıntısı gibi nazal semptomları olan çocuklar KBB hekimine yönlendirilmelidir.

Kronik rinosinüzit

Kronik rinosinüzit (KRS), burun mukozası ve paranazal sinüslerin 12 haftadan uzun süren inflamasyonu ile karakterize klinik tablodur. Çocuklarda bu durum kronik burun tıkanıklığı, burun akıntısı (pürülan, mukopürülan), koku alma problemleri, yüzde ağrı ve basınç hissi ve öksürük semptomlarına neden olur. Anterior rinoskopik muayenede pürülan akıntı nazal polip varlığı gözlenebilirken endoskopik muayenede mukozal ödem ve hiperemi, nazal polip varlığı, nazal pasaj obstrüksiyonları gözlenir.

Birleşik havayolu konseptine göre nazal pasaj paranazal sinüsler laringeotrakeal hava yolları ve distal hava yollarından oluşan hava pasajı tek bir fonksiyonel ünite olarak değerlendirilmektedir. Benzer epitel ile döşeli olması ve benzer patojenler ve inflamatuar süreçlerin gözlenmesi bu bağlamda yapılan çalışmaları artırmıştır (7,8). Birçok KF'li olguda nazal ve paranazal bölgede izole edilen patojenlerin alt hava yollarından izole edilen patojenlerle aynı genotipe sahip olduğu gösterilmiştir (9). Paranazal sinüsler alt solunum yollarına bakteri bulaşması için bir rezervuar görevi görür; bu nedenle sinonazal enfeksiyonların kontrol altına alınması pulmoner sonuçların iyileştirilmesi açısından yüksek bir önceliktir (9,10).

KF'li çocukların hemen hemen hepsinde kronik paranazal sinüslerde mukozal kalınlaşmalar ve yoğun sekresyon gözlenir ancak olguların çoğu asemptomatiktir. Erken dönemde paranazal sinüsler ve nazal pasajdaki inflamasyon ilerleyen dönemde eşlik eden nazal polipler nedeniyle KF'li olgularda konvansiyonel görüntülemeler (direkt grafi) yeterli bilgi sağlamamaktadır. Bu olgular bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmekte seçili olgularda ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (mukosel, komplikasyon şüphesi, cerrahi planlama gibi) kullanılmaktadır.

Rekürren ve persistan enfeksiyonların yol açtığı osteitit nedeniyle paranazal sinüs gelişiminin bozulduğu havalanma kaybı olduğu özellikle frontal sinüs gelişiminin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (11).

Nazal örneklem alınması ve antibiyotik duyarlılığına göre uzun süreli (3-6 hafta) oral antibiyoterapi kullanımı önerilmektedir (3,12). *PA* tespit edilirse nebülize antibiyotikler (kolistin veya tobramisin) kullanılabilir (13). Halitozis için oral metronidazol kullanılabilir (12). Mukoaktif nebülize ilaçlar (dornaz alfa, hipertonik salin), üst solunum yollarına nebülizör yüz maskesi ya da Pari sinus nebülizatör® ile verilebilir ve tıkanıklığın giderilmesine yardımcı olur. Aralıklı nazal inhalasyonlar önerilir (12-14).

KFTR modülatörleri, protein kanalının trafiğini ve fonksiyonunu iyileştirerek altta yatan KFTR kusurunu giderir ve KF'te KRS için oldukça etkili bir tedavidir (8,13).

Maksiller sinüs lavajı örneklem alınmasının amaçlanması dışında önerilmemektedir. Ancak düşük basınçlı burun irrigasyonu semptomatik rahatlama sağlayabilir. İrrigasyon için hazır preparatlar ya da serum fizyolojik kullanılması tercih edilmeli kontaminasyon riski nedeniyle su ile irrigasyondan kaçınılmalıdır (2,3).

Persistan enfeksiyon varlığında medikal tedavinin yetersiz kaldığı olgularda, KRS'nin komplike olması (mukosel gelişimi, periorbital apse gelişimi gibi) durumunda ESC tedavi seçeneğidir. Cerrahide klinik gereklilik olmadığı durumlarda medial maksillektomi, Draf 2, Draf 3 gibi ileri cerrahi prosedürlerden kaçınılmalıdır. Bu girişimler seçilmiş olgularda yapılmalıdır. İleri cerrahi girişimlerde veya revizyon cerrahilerde cerrahi komplikasyonların azaltılması amacı (anatomik landmarkların destrükte olması normal anatominin bozulmuş olması nedeniyle) ile navigasyon kullanılabilir. ESC, hastaların hayat kalitelerini artırmakta ve belirgin sinüs semptomlarını gidermektedir (15,16). Ameliyat sonrası verilecek antibiyoterapi işlem sırasında alınan kültürün sonucuna göre belirlenmelidir.

Nazal polipozis

Nazal polipler, nazal ve paranazal mukozadan kaynaklanan yumuşak, ağrısız, non-tümöral kitlelerdir. Etiyoloji belirsizdir ancak kronik inflamasyonla ilişkilidir. KF dışında çocuklarda nadiren görülür ve KF'li hastalarda %5'e varan oranda görülmektedir. Olguların yarısı asemptomatiktir (6).

Nazal pasajda obstrüksiyona neden olarak hava yolu direncinin artmasına, ağız solunumuna ve obstrüktif uyku apne sendromuna yol açabilmektedir. Ayrıca sinüzit ataklarına neden olarak baş ağrısına, koku ve tat bozukluklarına neden olabilmektdir. Tanı endoskopik muayenede poliplerin gösterilmesi ile konulur.

Tedavide öncelikle nazal topikal steroidler (mometazon, flutikazon, beklometazon) kullanılır. Topikal steroidlerin 4-6 hafta kullanılması polip volümünü azaltır. Ancak uzun süreli kullanımlarda özellikle beklametazonun adrenal süpresyon riski nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir (17,18). Topikal steroid uygulaması öncesi burun irrigasyonu önerilmektedir. Seçilmiş olgularda oral steroid kullanılabilir özellikle preoperatif dönemde nazal polip yükünü azaltarak komplikasyon riskini düşürmektedir (3,12). Eşlik eden allerji varlığında tedaviye antihistaminikler eklenebilir ancak rutin kullanımı önerilmemektedir (3,12).

Seçilmiş olgularda medikal tedavinin yetersiz olduğu obstrüktif semptomların baskın olduğu vakalarda ESC tedavi seçeneğidir. Ancak yüksek nüks nedeniyle revizyon cerrahi (%60-90) ve ileri endoskopik cerrahi girişimler gerekebilir. Ayrıca *PA* açısından enfektif odak olarak düşünülüyorsa ESC tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (3,12,13).

KBB değerlendirmesinde burun tıkanıklığı, burun akıntısı, geniz akıntısı, ağız solunumu, başağrısı, yüzde hassasiyet ve koku kaybı yönünden sorgulanmalıdır. Rutin KBB muayenesine ilaveten 2 mm'lik pediatrik fleksibl veya rijit endoskop ile nazal kavite muayene edilmeli, nazal polip, sinüzit ve burun sırtında kabarıklık açısından hasta değerlendirilmelidir. Sinonazal polipler çocuklarda burun sırtında kabalaşmaya ve şekil bozukluğuna yol açabilir.

Otolojik Komplikasyonlar

Tarihsel olarak KF'nin akut otitis media (AOM) ve efüzyonlu otitis media (EOM) açısından koruyucu olduğu düşünülmekteydi. Yapılan çalışmalarda normal popülasyona oranla daha az AOM, EOM sıklığı ve ventilasyon tüp gereksinimi normal popülasyona oranla daha düşük olduğu bildirilmekteydi (19). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bildirilen AOM ve EOM sıklığının artış trendinde olduğu görülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada KF'li çocuklarda orta kulak hastalığı (AOM+EOM) görülme oranı %52.6, timpanostomi tüpü takılma oranı ise %9 olarak bildirildi (20). Bu oranlar normal popülasyonda bildirilen oranların üzerinde tespit edildi (20).

İşitme kaybı ile KFTR mutasyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır. KF'li olgulardaki işitme kaybı kullanılan ilaçların yan etkisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Rekürren enfeksiyonlar nedeniyle KF'li hastaların sık sık ve/veya uzun süreli antibiyotik kullanmaları gerekmektedir.

PA tedavisinde kullanılan aminoglikozidler sensörinöral işitme kaybı (SNİK), tinnitus ve denge kaybına yol açabilmektedir (21). Benzer şekilde immün modülasyon ve antimikrobiyal etki için kullanılan makrolidlerin de ototoksik etki gösterdiği bilinmektedir (22). Bu etki özellikle aminoglikozid veya loop diretikleri ile kombine kullanımda daha belirgin ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle KF'li hastalarda aynı yaş gruplarındaki normal popülasyona göre daha sık SNİK görülmektedir. Bu oran aminoglikozid kullanım süresi ile pozitif korelasyon göstermektedir (23). Aminoglikozid kullanımına bağlı işitme kaybının azaltılması amacı ile N-asetil sistein (NAC) kullanılmaktadır. NAC'in aminoglikozidlerin ototoksik etkisini %80 oranında azalttığı gösterilmiştir (24).

İşitmenin değerlendirilmesi için KF olguların bazal işitme eşiklerinin saptanması önerilmektedir (3,26). İşitme kaybı olan olgularda her tedavi döneminde, işitme kaybı olmayan olgularda ve 3 aylık iv aminoglikozid kullanımında yılda bir kez odyolojik değerlendirmenin yapılması gerekmektedir (3,12,25). Ayrıca yüksek doz aminoglikozid kullanımında ve ailede işitme kaybı olanlarda odyolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir (12). Aminoglikozid kullanımı esnasında işitme kaybının gelişmesi durumunda tedavi kesilerek alternatif ajanlara geçilmesi önerilmektedir (3,12).

Kalıcı işitme kaybı, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde depresyon, sosyal izolasyon ve bilişsel gerileme gibi morbiditeler ile korelasyon göstermektedir (3). Bu etki erken müdahale ve işitmenin restore edilmesi ile geri döndürülebilmektedir (26). Çocuklarda işitmenin korunması konuşma, duygusal ve sosyal gelişim açısından son derece önemlidir. Bu nedenle, işitme kaybının erken tanımlanması ve işitme rehabilitasyonunun (işitme augmentasyonu) yapılması ayrıca tedavide ototoksik ajan kullanımında işitmenin değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir.

KF'li çocukların hekim ziyaretlerinde otoskopik muayene mutlaka yapılmalıdır. Şüpheli bir muayene bulgusu veya işitme kaybı, iltihaplı kulak akıntısı, kulak ağrısı gibi semptomların varlığında hasta bir KBB hekimine yönlendirilmelidir.

Pratik Noktalar

- KF'te sinüzit %92-100 arası ve nazal polipozis %32-45 arası sıklıkta görülür.
- KF'te AOM ve EOM görülme oranı %52'ye kadar çıkmaktadır.
- KF tedavisinde KBB hekimi ekibin bir parçasıdır.
- Tedavide ototoksik ilaçlardan kaçınmak gerekir.
- KF'li çocuklarda ototoksik ilaç kullanımında işitme kaybı varsa her tedavi döneminde, işitme kaybı yoksa yılda 1 kez odyolojik değerlendirme yapılmalıdır.
- Paranazal sinüsler alt solunum yollarına bakteri bulaşması için bir rezervuardır; dolayısıyla sinonazal enfeksiyonların kontrol altına alınması pulmoner fonksiyonların kötüleşmesini önler.
- Rinosinüzit tedavisinde uzun süre oral antibiyotikler kullanılmalıdır.
- Kullanılacak antibiyotik antibiyograma göre seçilmelidir.
- Seçilmiş olgularda cerrahi, yüz güldürücü sonuçlar sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. Lancet. 2021; 5;397(10290).
2. Tipirneni KE, Woodworth BA. Medical and Surgical Advancements in the Management of Cystic Fibrosis Chronic Rhinosinusitis. Current otorhinolaryngology reports 2017; 5:24-34.
3. Kimple, Adam J., et al. "Cystic Fibrosis Foundation otolaryngology care multidisciplinary consensus recommendations." International forum of allergy & rhinology. Vol. 12. No. 9. 2022.
4. Lourenco BM, Costa KM, da Silva Filho M. Voice disorder in cystic fibrosis patients. PLoS One. 2014;9(5):e96769.
5. Jayawardena ADL, Fracchia MS, Bartley BL , et al. Working towards consensus in the management of pediatric chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2020; 135: 110047.
6. Cimmino, M., Cavaliere, M., Nardone, M., et al. V. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. Clin. Otolaryngol Allied Sci. 2003, 28, 125–132.

7. Illing EA, Woodworth BA. Management of the upper airway in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2014; 20:623-631.
8. Cho, D. Y., Grayson, J. W., & Woodworth, B. A (2023). Unified Airway—Cystic Fibrosis. Otolaryngologic Clinics of North America, 56(1); 125-136.
9. Johansen HK, Aanaes K, Pressler Tet al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. J Cyst Fibros 2012; 11:525-531.
10. Chang EH. New insights into the pathogenesis of cystic fibrosis sinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2014; 4:132-137.
11. Kaluzna-Mlynarczyk, A., Pucher, B., Sroczynski, J., Kotowski, M., Jonczyk-Potoczna, K., & Szydlowski, J (2024). The development of paranasal sinuses in patients with cystic fibrosis: sinuses volume analysis. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 281(2); 795-803.
12. https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202023/CF%20guideline%202023%20FINAL.pdf. "Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis." Royal Brompton Hospital2023.
13. Spielman DB, Beswick DM, Kimple AJet al. The management of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: An evidenced-based review with recommendations. International forum of allergy & rhinology 2021.
14. Trust CF. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Trust CF; 2020.
15. Vlastarakos PV, Fetta M, Segas JV, Maragoudakis P, Nikolopoulos TP. Functional endoscopic sinus surgery improves sinus-related symptoms and quality of life in children with chronic rhinosinusitis: a systematic analysis and meta-analysis of published interventional studies. Clinical pediatrics 2013; 52:1091-1097.
16. Lazio MS, Luparello P, Mannelli G, et al. Quality of life and impact of endoscopic sinus surgery in adult patients with cystic fibrosis. Am J Rhinol Allergy. 2019;33(4):413–419.
17. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950–958.
18. Brown T. Diagnosis and management of allergic rhinitis in children. Pediatr Ann. 2019;48(12):e485–e488.
19. J. Haddad, C. Gonzalez, G. Kurland, D.M. Orenstein, M.L. Casselbrant, Ear disease in children with cystic fibrosis, Arch. Otolaryngol. Neck Surg. 120 (1994). 491–493,
20. McCoy JL, Kaffenberger TM, Yang TS, et al. Middle ear disease in CF? It's not just about the sinuses anymore! Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2020; 134: 110032.
21. Jiang M, Karasawa T, Steyger PS. Aminoglycoside-induced cochleotoxicity: a review. Front Cell Neurosci. 2017;11:308.
22. Ikeda AK, Prince AA, Chen JX, Lieu JEC, Shin JJ. Macrolide associated sensorineural hearing loss: a systematic review. Laryngoscope. 2018;128(1):228–236.
23. Garinis AC, Cross CP, Srikanth P, et al. The cumulative effects of intravenous antibiotic treatments on hearing in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2017;16(3):401–409.
24. Kranzer, K., Elamin, W. F., et al. (2015). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB. Thorax, 70(11);1070-1077.
25. GarinisAC, Poling GL, Rubenstein RC, et al. Clinical considerations for routine auditory and vestibular monitoring in patients with cystic fibrosis. Am J Audiol. 2021;30(3S):800–809.
26. Dawes P, Emsley R, Cruickshanks KJ, et al. Hearing loss and cognition: the role of hearing AIDS, social isolation and depression. PLoS One. 2015;10(3):e0119616.

8. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

Artropati

Kistik fibroziste (KF) çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati birlikteliği klasik bir bulgu olsa da KF artropatisi, ileri yaştaki hastaların artması ile daha iyi tanımlanan bir komplikasyon olmuştur. Hastalardaki eklem ağrısının en yaygın nedeni olup %2-9 oranında görülmektedir (1,2). Eklemdeki minimal şişlikten kronik artrite kadar değişen geniş bir spektruma sahiptir. Relapslarla kendini gösterir, ataklar arasında semptomların kaybolduğu dönemler olması nedeniyle remittan olarak tanımlanır. Küçük ya da büyük her eklemde görülebilirse de diz ve bilekte daha sıktır. Simetrik poliartrit vasfındadır, bazen efüzyonla ve vaskülit döküntüsü ile birlikte olabilir (3,4).

KF hastalarında tanımlanan eklem ağrılarının diğer nedenleri arasında osteoporoz, ilaç yan etkileri ve gut sayılabilir. Kronik solunum patolojileri nedeniyle bozulmuş postür, kifoza giden göğüs kafesi değişiklikleri nedeniyle sırt ağrısı da tanımlanmaktadır (2,3). Ultrasonografi ile efüzyon ve sinovitler teşhis edilebilse de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile optimum değerlendirme yapılır (3,5).

Nefrolitiyasis

Nefrolitiyasis ve nefrokalsinozis KF hastalarında oldukça sık görülmekte ve patogenezinde hiperokzalüri ve hipositratüri rol oynamaktadır. KF'te pankreatik enzimlerin yetersizliği sonucu gelişen yağ malabsorpsiyonu ve okzalatı parçalayan bakterilerin eksikliği enterik hiperokzalüriye yol açmaktadır. Kalsiyumu bağlayarak taş oluşumunu önleyen sitratın seviyelerinin düşmesi yani hipositratüri ise kronik metabolik asidoza bağlıdır (6).

Sıklığı

KF'li hastalarda nefrolitiyasis konulu 1993-2019 yılları arasındaki çalışmaları inceleyen bir metaanalizde sıklık %4,6 (137/2982), ortalama yaş 25,1±9,6 saptanmış, cinsiyet farkı bulunmamıştır (7). Amerika Kistik Fibrozis Vakfı Hasta Kayıt Sistemi çalışmasında ise 18 yaş altında sıklık %0,4 iken yaş ilerledikçe artarak 45 yaş üstünde %6,7'ye ulaşmaktadır (8). Türkiye'de yapılan araştırmada nefrokalsinozis oranı %23,2 saptanmıştır (9).

Tanısı

Yıllık tarama amacıyla ultrasonografi yapılmalıdır. Risk faktörlerini araştırmak için 24 saatlik idrarda okzalat düzeyi bakılmalıdır (Çocuklar için normal değer <5) mg/1.73 m^2/24 saat) 24 saatlik idrarda sitrat düzeyi için normal değerler kadın için>2,8 mg/1,73 m^2/24 saat; erkek için>3,3 mg/1,73 m^2/24 saattir (6).

Tedavisi

Sıvı alımının artırılması, yüksek okzalat içeren besinlerden uzak durulması ve diyette limonata gibi sitrattan zengin besinlere yer verilmesi önerilir. Hastaların %37,8'inde cerrahi müdahale gerekmekte ve %42,9'unda tekrarlama görülmektedir (7).

Pseudo-Bartter Sendromu

Pseudo-Bartter sendromu (PBS), KF komplikasyonları arasında yer almasına rağmen pek çok hastada hastalığın ilk ya da kolayca KF tanısı koydurtan spesifik tablosudur. Renal patoloji olmaksızın hiponatremik, hipopotasemik, hipokloremik dehidratasyon ve metabolik alkaloz ile kendini gösterir. Bartter sendromunun aksine üriner klor atılımı düşüktür (10,11). Sıklıkla ılıman iklime sahip ülkelerde ve bebeklerde görülür. Aşırı sıcak nedeniyle terle kaybedilen tuz ve klor kaybı, anne sütü alan bebeklerde olduğu gibi beslenme ile takviye edilmediğinde bu tablo kolayca gelişmektedir. Kusma ve ishal ile su kaybedilmesi, pankreatik yetmezlik ve akut solunum yolu enfeksiyonları da risk faktörleri arasındadır (11,12).

Sıklığı

Türkiye'deki KF hastalarında en yaygın görülen komplikasyondur. Ortadoğu ülkelerinde olduğu gibi ülkemizdeki sıklığı %10 civarındadır (13). Hastalığın daha yaygın olduğu Kuzey Avrupa ülkelerinde sıklığı ile ilgili veri olmamakla birlikte Türkiye gibi ılıman iklime sahip İspanya'da %16,8 oranında bildirilmiştir. Bazı hastalarda PBS'nun tekrarladığı gözlenmiştir (14).

Tanısı

İshal, kusma ve dehidratasyon ile başvuran bir hastada hiponatremi ile birlikte metabolik asidoz beklenirken metabolik alkaloz saptanması uyarıcı olmalıdır (15).

Tedavisi

Sıvı ve elektrolit replasmanı ile metabolik alkaloz kısa sürede düzelir ancak tekrarların önlenmesi için sıvı ve tuz alımı konusunda eğitim verilmelidir (15).

Pratik noktalar

- KF'te hem hastalığın doğası hem de komplikasyonları nedeniyle artralji ve artropati görülür.
- Nefrolitiyasis ve nefrokalsinozis sık görülmektedir, yıllık ultrasonografi izlemi ve diyet kısıtlamaları önerilir.
- Ülkemiz gibi ılıman ülkelerde daha sık görülen Pseudo-Bartter sendromu, hiponatremik, hipopotasemik, hipokloremik dehidratasyon ve metabolik alkaloz ile karakterizedir. Önlenmesi için hastalar sıvı ve tuz alımı konusunda eğitilmelidir.

Kaynaklar

1. Turner MA, Baildam E, Patel L, David TJ. Joint disorders in cystic fibrosis. J R Soc Med 1997; 90 (Suppl 31):13-20.
2. Koch AK, Brömme S, Wollschläger B, Horneff G, Keyszer G. Musculoskeletal manifestations and rheumatic symptoms in patients with cystic fibrosis (CF) no observations of CF-specific arthropathy. J Rheumatol 2008; 35: 1882-91.
3. Clarke EA, Watson P, Freeston JE, et al. Assessing arthritis in the context of cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2019; 54: 770-7.
4. Clarke E, Bright-Thomas R. Hypertrophic osteoarthropathy in cystic fibrosis. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1633.
5. Yap FY, Skalski MR, Patel DB, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: clinical and imaging features. RadioGraphics 2017; 37: 157-95.
6. Hoppe B, von Unruh GE, Blank G, et al. Absorptive hyperoxaluria leads to an increased risk for urolithiasis or nephrocalcinosis in cystic fibrosis. Am J Kidney Dis 2005; 46: 440-5.
7. Moryousef J, Kwong J, Kishibe T, et al. Systematic review of the prevalence of kidney stones in cystic fibrosis. J Endourol 2021; 35: 1693-700.
8. Wright JF, Craig WY, Lucas FL, et al. Urinary stone disease prevalence and associations in cystic fibrosis. Urolithiasis 2021; 49: 415-23.
9. Özçelik U, Beşbaş N, Göçmen A, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. Turk J Pediatr 2004; 46: 22-7.
10. Shen Y, Tang X, Liu J, Li H, Zhao S. Pseudo-Bartter syndrome in Chinese children with cystic fibrosis: Clinical features and genotypic findings. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 3021-9.
11. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. Pediatr Nephrol 2014; 29: 1015-23.
12. Ghimire S, Yerneni H, Oyadomari TA, Sedlacek M. Metabolic alkalosis and cystic fibrosis: A case report. Ann Intern Med 2020; 173: 315.
13. Sismanlar Eyuboglu T, Dogru D, Çakır E, et al. Clinical features and accompanying findings of Pseudo-Bartter Syndrome in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2020 ; 55: 2011- 6.
14. Ballestero Y, Hernandez MI, Rojo P, et al. Hyponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. Pediatr Emerg Care 2006; 22: 725-7.
15. Mantoo MR, Kabra M, Kabra SK. Cystic fibrosis presenting as Pseudo-Bartter syndrome: An important diagnosis that is missed. Indian J Pediatr 2020; 87: 726-32.

9. ENFEKSİYON KONTROLÜ

Kistik fibrozis'li bireylerde havayollarında saptanan mikroorganizmalar yaş ile birlikte değişmekle birlikte en sık olarak *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Daha nadir olarak *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, Aspergillus suşları, *Burkholderia cepacia* kompleks, tüberküloz dışı mikobakteri ve solunum sistemi virüsleri de görülebilmektedir. KF merkezi çalışanlarına düzenli aralıklar ile enfeksiyon kontrolü ile ilgili eğitim verilmeli ve merkezdeki enfeksiyon kontrolü, hastane enfeksiyon kontrol komitesi ile birlikte yürütülmelidir. KF merkezi çalışanlarının yanı sıra ebeveynlere de çocukları tanı aldıktan sonra enfeksiyon kontrolü konusunda eğitim verilmeli ve bu eğitimler düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Çocuk hastalar da küçük yaşlardan itibaren yaşlarına uygun eğitim materyalleri ile bilgilendirilmelidir (1-3).

Kistik fibrozis'te mikroorganizmalar damlacık yolu ve temas yolu ile bulaşır. Öksürük ve hapşırık ile (damlacık yolu) mikroorganizmalar iki metreye kadar yayılabilir; ortamda bulunan diğer bireyler, ağız, burun ve göz mukozası aracılığı ile veya mikroorganizmaların yüzeylere çökmesi ile temas yolu ile bulaş görülebilir. Temas yolu ile bulaş ise el sıkışma, sarılma ve öpme gibi yakın temas ile direkt veya ilk olarak üzerinde mikroorganizma olan bir yüzeye ve ardından göz, burun veya ağıza dokunma ile indirekt yöntemle olur (4).

Mikrobiyal patojenlerin rezervuarları atık sular (lavabo, tuvalet, duş), su içeren tıbbi aletler, uygun olarak klorlanmamış yüzme havuzları, hava nemlendiricileri, uygun temizlenmemiş diş hekimi aletleri, enfekte hastalar, kontamine olmuş sağlıklı kişiler, toprak, sebzeler ve bitkiler olarak sıralanabilir (5).

Kistik fibrozis'te enfeksiyon kontrolü

1. Genel Önlemler

Kan, vücut sıvıları, solunum yolu salgıları, mukozal yüzeyler ve bütünlüğü bozulmuş deri, mikroorganizmalar için kaynak oluşturmaktadır. Bulaşı önlemek için, hasta ile ilgilenen sağlık çalışanları el temizliği ve dezenfeksiyonuna özen göstermeli, KF'li hasta ile temas ederken önlük ve eldiven gibi fiziksel bariyerler kullanmalıdır. Hastane içerisinde, hastanın kullandığı malzemeler ve tıbbi cihazlar için de tüm hastalara uygulanan standart dezenfeksiyon yöntemleri eksiksiz uygulanmalıdır. Genel kişisel hijyen kurallarına uyulmalı, öksürme sırasında ağız kapatılmalı ve ardından eller yıkanmalıdır.

Kistik fibrozis'li hasta ve aile bireylerinin rutin Sağlık Bakanlığı aşılama takvimi aşılarını tam olarak yaptırması gerekmektedir. Buna ek olarak KF'li bireylerde 2 yaşından sonra polisakkarid pnömokok aşısı yapılmalı ve 5 yıl sonra tekrar edilmelidir. 6 aydan büyük KF'li çocuklara yıllık influenza aşısı yapılmalıdır. Temas veya enfeksiyon durumunda ise oseltamivir ile kemoproflaksi ve tedavi yapılmalıdır.

2. El temizliği

Mikroorganizmaların bulaşmasını engellemede sağlık personeli, hasta ve hasta ailelerinin el temizliğine dikkat etmesi gerekmektedir. El temizliği sabun ve su ile ya da alkol bazlı dezenfektanlar ile yapılabilir.

3. Medikal cihazların bakımı

Kistik fibrozis'li bireylerin kullandığı nebulizatör setleri bakteri ile kontamine olarak, hastanede diğer hastalarda da alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilir. Nebulizatörler bireye özgü olmalıdır. Evde kullanılan nebulizatörlerin iyi temizlenmemesi bakteriyel patojenle kontamine olmasına yol açabilir. Her kullanım arasında nebulizasyon setleri su ve sabun ile temizlenip, dezenfekte edilerek kurutulmalıdır. Ancak dezenfeksiyon mümkün değil ise her kullanım sonrası temizlik ve gün sonunda dezenfeksiyon yapılır. KF'li hastalarda temizlik sonrası dezenfeksiyon yapılamayacaksa durulamanın steril su ile yapılması önerilir. Kurutulduktan sonra ağzı kapalı temiz bir kap içerisinde uygun şekilde saklanmalıdır (Tablo 1).

Kistik fibrozis'li iki kardeş var ise kardeşlerin aynı medikal cihazları kullanması birinden diğerine patojen bakteri geçişine yol açacağından aynı cihazları kullanmaları önerilmez.

Tablo 1: Nebulizatör cihazı temizlik ve sıcak-soğuk dezenfeksiyon yöntemleri

Temizlik yöntemi: Nebulizasyon cihazının parçalarını 15-20 dakika deterjanlı su içinde bekletin.	
Dezenfeksiyon yöntemleri	
Sıcak Yöntemler	**Soğuk Yöntemler**
1. Beş dakika boyunca kaynatın. Kaynatma süresinin 5 dakikayı geçmesi durumunda plastik parçalar deforme olabilir.	1. Üç dakika boyunca 1 ölçek çamaşır suyu ve 50 ölçek su içeren çözelti içinde bekletin.
2. Bulaşık makinesinde (eğer bulaşık makinesi 158°F veya 70°C sıcaklığa ulaşabiliyorsa) 30 dakika boyunca yıkayın.	2. Beş dakika boyunca %70 izopropil alkol içinde bekletin.
3. Elektrikli buharlı sterilizatör kullanın.	3. Otuz dakika boyunca %3'lük hidrojen peroksit içinde bekletin.
4. Mikrodalgada 5 dakikada ısıtın.	4. Bir saat boyunca 1 ölçek distile beyaz sirke ve 3 ölçek su içeren çözelti içinde bekletin. (KF'li hastalar için uygun değildir.)
* Isı ile dezenfeksiyon işlemleri sonrasında durulama gerekmez.	* Soğuk yöntemlerle dezenfeksiyon sonrası akan su altında iyice durulanır * KF'li hastalarda durulama için steril su kullanılmalıdır.

*Cihaz için uygun dezenfeksiyon yöntemi seçilmeden önce üretici firmanın kullanma kılavuzunun kontrol edilmesi gerekir.

Kistik fibrozis merkezlerinin hastanın kullandığı cihazlar için uygun temizleme ve dezenfeksiyon yöntemleri ile ilgili aileleri eğitmesi ve aralıklı olarak bu eğitimin tekrarlanması önerilir.

4. Kistik fibrozis hastalığına yönelik spesifik önlemler

Kistik fibrozis'li bireyler arasında mikroorganizmaların bulaşına çapraz bulaş denilmektedir. Çapraz bulaşı önlemek için hastaların birbirinden ayrı tutulması sağlanmalıdır (segregasyon). Hastaların aynı ortamda 2 metreden yakın bulunmaları, öpüşmeleri, el sıkışmaları, kişisel malzemeleri ve nebulizatör gibi tıbbi cihazları ortak kullanmaları, bireyler arasında bulaşa sebep olacağı için kesinlikle kaçınılmalıdır (6,7).

Hastanede uyulması gereken kurallar

Hastaların, hastane kapısından girişten itibaren hastaneden çıkana kadar maske takmaları önerilir. Maskelerin muayene sırasında, solunum fonksiyon testi yaparken ve hastanede yatışta iken hasta odasında takılmasına gerek yoktur. Sağlık personeli ise her hasta muayenesinde tek kullanımlık önlük ve eldiven giymelidir.

Hasta muayenesinde sağlık personelinin cerrahi maske takmasına gerek yoktur. Ancak hastada adenovirus, rhinovirus, influenza virüs, veya *Mycoplasma pneumoniae* türü ile enfeksiyon saptanırsa sağlık personelinin de cerrahi maske takması önerilir. Her iki hasta muayenesi arasında oda temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.

Solunum fonksiyon testi

Solunum fonksiyon testi muayene odasında ya da solunum fonksiyon testi laboratuvarında yapılabilir. Solunum fonksiyon testi laboratuvarı negatif basınçlı veya hepa filtreli olmalı, bunlar yoksa her iki hasta arasında en az 30 dakika bekleme süresi olmalıdır ve oda temizlenmelidir.

Hastane yatışında alınacak önlemler

Her hasta tek kişilik odada ya da KF hastası olmayan bir odada tedavi olmalıdır. Özellikle *MRSA*, *Burkholderia cepacia* ve *Mycobacterium absessus* kompleks ile enfekte çocuklar tek kişilik odada tedavi görmeli ve yatışları süresince odalarından dışarı çıkmamalıdır. Başka KF hastası veya aile üyesi diğer bir KF'li çocuğun odasına girmemelidir. KF'li hastaların kronik kolonizasyon riski nedeni ile KF dışı bronşektazi ve primer siliyer diskinezi tanılı hastalar ile aynı odada yatmaları önerilmez (6,7).

Hastaların servis koridorunda dolaşması, oyun odası ve hastane sınıfına gitmesi, ancak ortamda başka bir KF hastası olmadığı zaman olmalıdır. Hasta ilgili birimden ayrıldığında temizlik ve dezenfeksiyon yapılmalıdır.

Tablo 2: Hastanede Nebulizatör Bakımı

Tek kullanımlık nebulizatörler
1) Her kullanımdan sonra steril suyla çalkalayın ve maskeyi/ağızlığı alkolle silin.
2) Her 24 saatte bir nebulizatörü değiştirin.
Yeniden kullanılabilir/dayanıklı nebulizatörler
1) Her kullanımdan sonra temizleyin, dezenfekte edin.
2) Her kullanımdan sonra nebulizatör parçaları, buharlı sterilizatör veya otoklav ile dezenfekte edilebilir.

Her odada alkol bazlı el dezenfektanı bulunmalı, sağlık personeli, hasta ve ailesi tarafından kullanılmalıdır. Doktorlar hastadan hastaya geçişte steteskoplarını temizlemelidir. İdeal olarak mümkün ise her KF hastasına özel bir steteskop sağlanmalıdır. Saturasyon ölçümü için parmak probları hastaya özel olmalı ve başka hasta tarafından kullanılmamalıdır. Fizyoterapi çocukların kendi odalarında yapılmalı ve öksürürken balgam çıkarılması durumunda kapaklı balgam kapları kullanılmalıdır. Hastanede kullanılan nebulizatör cihazlarının temizliği Tablo 2'de özetlenmiştir.

Çevresel önlemler

Pseudomonas aeruginosa her ne kadar çapraz bulaş ile de bulaşsa da, en sık olarak toprak ve sudan hastalara bulaşmaktadır. Bu nedenle hastaların toprak (gübre, ahır ve diğer hayvan barınaklarını temizleme) ve su (Jakuzi, spa havuzları, hidroterapi havuzları, tropikal seralar, kelebek evleri, durgun gölet ve kanallarda yüzme) ile ilgili belirtilen aktivitelerden kaçınmaları önerilir. Çiftlik ve köylerde özellikle Aspergillus bulaş ihtimali nedeniyle tavuk kümesleri ve ahırlara girilmemeli ve küflü samanla temas edilmemelidir. Hayvanları sevdikten sonra eller yıkanmalıdır.

Aynı evi paylaşan kardeşler

Hava yolu temizliği ayrı odalarda yapılmalı, tıbbi cihazlar ortak kullanılmamalıdır. Bunun dışında yeme ve içme için kullanılan mutfak eşyaları, havlu, diş fırçası da ortak kullanılmamalıdır.

Kamp ve aktiviteler

Kistik fibrozis'li hastalar için ortak kamp ve eğitim aktiviteleri yapılmamalıdır. Kardeşler haricinde bir kampta tek bir KF'li hasta olmalıdır. Aynı okulda birden fazla KF'li hasta varsa, hastalar farklı sınıflarda eğitim görmelidir.

Pratik Noktalar

- Kistik fibrozis'te enfeksiyon kontrolünde en önemli noktalar; el hijyenine dikkat edilmesi, KF'li hastaların 2 metre mesafeden daha fazla birbirine yaklaşmaması ve hastaların sağlık kuruluşunda maske takmasıdır.
- Nebulizatörler her kullanım sonrasında temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Dezenfeksiyon mümkün değilse, steril su ile durulanmalı ve dezenfeksiyon gün sonunda yapılmalıdır (1,2,7).

Kaynaklar

1. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35: S1-S67.
2. Balfour-Lynn IM. Environmental risks of Pseudomonas aeruginosa-What to advise patients and parents. J Cyst Fibros 2021; 20: 17-24
3. Clifton IJ, Peckham DG. Defining routes of airborne transmission of Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med 2010; 4: 519-29.
4. Mena KD, Gerba CP. Risk assessment of Pseudomonas aeruginosa in water. Rev Environ Contam Toxicol 2009; 201: 71-115.
5. Barben J, Hafen G, Schmid J. Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Pseudomonas aeruginosa in public swimming pools and bathroom water of patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2005; 4: 227-31.
6. Gross JE, Martiniano SL, Nick JL. Prevention of transmission of Mycobacterium abscessus among patients with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2019; 25: 646-53.
7. Gürsoy TR, Aslan AT, Cinel G. Aerosol tedavi uygulamalarında enfeksiyon kontrolü. In: Karakoç F, Karadağ B, Gökdemir Y. Çocuklarda aerosol tedavi uygulamaları, 1. Basım. İstanbul: Nobel ;2019: 131-42.

10. KİSTİK FİBROZİSTE AKCİĞER NAKLİ

Kistik fibrosis (KF) hastalığında yeni ilaçlar ve destek tedavileri ile günümüzde hastaların erişkin yaşa ulaşması mümkün olmaktadır. Her ne kadar yeni ilaçlar ve tedaviler ile beklenen yaşam süresi uzatılmış olsa da hastalık ilerlemeye devam etmekte ve olguların çok büyük kısmı akciğer nakli için aday olabilmektedir (1).

Kistik fibrozis hastalarında ilk akciğer nakli 1983 yılında kalp-akciğer nakli olarak yapılmış ardından 1988 yılında izole bilateral akciğer nakli başka bir hastaya uygulanmıştır (2). Bu tarihten sonra dünya genelinde birçok merkez KF tanılı olgularda akciğer nakli uygulamasına başlamıştır (3, 4). Dünya genelinde nakil öncesi değerlendirme ve hazırlık aşamasındaki hastaların yaklaşık %17'sini KF tanılı olgular oluşturmaktadır (5). Merkezlerden elde edilen datalar sayesinde bu grup hastada sağkalım ve yaşam kalitesi hakkında yeterli bilgi mevcuttur.

Nakil sonrası en sık karşılaşılan problem enfeksiyonlardır. Özellikle *Burkholderia cepacia* enfeksiyonları erken mortaliteyi belirgin derecede artırmaktadır (6). KF'te akciğer dışı organ tutulumlarının yönetimi konusunda deneyimin artması ile bu durum nakil için kesin kontrendikasyon olmaktan çıkmış olup ancak bazı merkezlerce rölatif kontraendikasyon olarak kabul edilmektedir. Etkilenen diğer organlardaki tutulumun derecesine göre gerekli durumlarda eş zamanlı veya ardışık transplant yapılması söz konusu olabilmektedir (7, 8).

Kistik Fibrozis'te Survival

Eldeki verilere bakıldığında hastalarda pre ve post transplantta beklenen yaşam süresinin arttığı görülmektedir. Son 30 yıl içerisinde ekstrapulmoner tutulum ve komplikasyonların daha iyi anlaşılması, nutrisyon alanında yenilikler ile inhale ve intravenöz (iv) ilaç seçeneklerinin gündeme gelmesi sayesinde azalmış akciğer fonksiyonlarına rağmen yaşam süresi uzamıştır (9-12).

Dünya genelinde en sık akciğer nakli yapılan, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Birleşik Krallık'taki (UK) merkezlerin nakil sonrası verilerine bakıldığında, KF tanılı hastaların, gerçekleştirilen akciğer nakillerinin %16.2'sini oluşturduğu bildirilmiştir. Kanada verilerinde nakil sonrası 1 yıllık sağ kalımın %90'lara ulaştığı gösterilmiş ve Uluslararası Kalp Akciğer Nakli Derneği'nin 2015 verilerinde post transplant 3. ayını doldurmuş KF'li bir hastada sağ kalım beklentisinin 10 yıl, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanılı olgularda 6.3 yıl ve pulmoner fibrozisi olanlarda ise 5.8 yıl olarak saptandığı bildirilmiştir (5, 13).

Transplantasyon Merkezine Yönlendirme

Nakil yapılması planlanan hastalarda, belirli bir süre hazırlıkların ve akciğer değerlendirmesinin yapılması, düzeltilebilecek uygunsuz durumların tedavisi söz konusu olabileceğinden genellikle hastaların nakil merkezine erken yönlendirilmesi önerilmektedir. Optimal yönlendirme zamanlaması üzerine birçok çalışma yapılmış olup günümüzde kabul edilen major esas kriter, zorlu ekspiratuvar volüm 1'in (FEV1) <%30 değerine gelmesidir. FEV1<%30 olan olgularda 2 yıllık beklenen yaşam süresinin %50 civarında olduğu tahmin edilmektedir (14). Buna karşın günümüzde yeni çıkan tedavi seçenekleri ile bu sürenin daha uzun olduğunu savunan merkezler de bulunmaktadır (15). Mayer-Hamblett ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir modellemede 14.572 KF hastası taranarak 2 yıllık mortalite için risk faktörü değerlendirmesi yapılmış, yaş, boy, FEV1 değeri, havayolunda kolonize mikroorganizma varlığı, alevlenme sayısı ve iv antibiyotik ihtiyacının belirleyici faktörler olduğu gösterilmiştir (16). Nakil için en uygun zamanlama ve survival prediksiyonu için McCarthy ve arkadaşları CF-ABLE skorlamasını geliştirmiştir. Bu skorlamada yaş, vücut kÜtle indeksi (VKİ), akciğer fonksiyonları ve son 3 ay içerisindeki alevlenme sayısı değerlendirmeye alınmaktadır. Düşük skorlar, sonraki 4 yıl için kötüleşme riskinin düşük olduğunu gösterirken, yüksek skorlar sonraki 3 yıl içinde hastalık progresyonun hızlı olacağını göstermektedir (17).

Tüm faktörler göz önüne alındığında FEV1'deki düşüşün hızlı ve progresif olması, hiperkarbi nedeniyle non-invaziv ventilasyon ihtiyacının gelişmesi, pulmoner hipertansiyon varlığı, tekrarlayan pnömotoraks hikayesi, hayatı tehdit eden hemoptizi, 6 dakika yürüme testi mesafesinde gerileme, sık alevlenme ve iv ilaç kullanım süre-

sinin artması hastanın yönlendirme zamanının geldiğini düşündürmelidir (18). Yine kadın cinsiyette progresyon hızının daha fazla olabileceği göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır (Tablo 1).

Nakil için yönlendirilen hastaların aktif malignitesinin olmaması, daha önceden bilinen malignitesi varsa son 2 yıldır remisyonda olması, tedavi edilemeyecek düzeyde kalp, böbrek ve karaciğer disfonksiyonu olmaması, belirgin göğüs duvarı deformitesinin olmaması, düzeltilemeyecek kanama diyatezinin bulunmaması, medikal tedavi ve düzenli takiplere engel olacak psikiyatrik hastalığının bulunmaması ve tam aile desteklerinin olması beklenmektedir.

Nakil merkezine erken yönlendirme hastayı ve hastalık progresyonun değerlendirme, hasta ve aileyi nakil sürecine adapte etme ve post transplantasyon dönemine daha iyi hazırlanma açısından sağlamaktadır.

Nakil Listesine Alınma

Nakil için yönlendirilmiş hastalar nakil merkezinde takibe alındıktan sonra yaşam kalitesinin bozulması ve yönlendirilme sebeplerinin progresyonu ile listelenmektedirler. Genellikle karar, merkezde hastayı takip eden klinisyenler tarafından verilmekle birlikte karbondioksit (CO_2) retansiyonun olması (>50 mmHg), hipokseminin varlığı (PaO_2 <55 mmHg), pulmoner hipertansiyon, akciğer fonksiyonlarında gerilemenin hızlı olması (genellikle son 12 ay içerisinde FEV1'de >%20 düşüş olarak tanımlanmaktadır) ve yaşam kalitesinde gerilemenin tespit edilmesi durumunda listeme yapılması önerilmektedir (Tablo 2). Listeye alınmada o ülkede listede bekleme süresi de göz önüne alınabilmektedir.

Özel Durumlar

Enfeksiyonlar

Nakil öncesi ve sonrası dönemde en zorlayıcı durum hastalarda ortaya çıkan pulmoner enfeksiyonlar olmaktadır. Özellikle nakil öncesi dönemde hastanın listelenme kararında etkili olabilmektedir. Hastalığın seyri esnasında enfektif etkenler de değişiklik göstermektedir. Genellikle pediatrik grupta ön planda *S. aureus*, *H. influenza*, daha nadir olarak *P. aeruginosa* etken olarak saptanmakla bir-

Tablo 1: Cystic Fibrosis Foundation tarafından belirlenmiş nakil merkezine yönlendirilme kriterleri (79).

Aşağıda belirtilen durumların saptanması veya öncesinde akciğer nakli merkezine yönlendirme yapılması uygundur
≥18 yaş hastalar
• FEV1<%50 ve azalma trendinde olması (son 1 yıl içinde >%20 azalma)
• FEV1<%40 o Aşağıda belirtilen azalmış survival bulguları ▪ Yılda ≥2 defa iv antibiyotik kullanımı gerektiren alevlenme ▪ Masif hemoptizi (>240 ml) nedeniyle yoğun bakım yatışı veya bronşial arter embolizasyonu gereksinimi ▪ Pnömotoraks o VKİ <18
• FEV1<%30
<18 yaş hastalar
• FEV1<%50 ve azalma trendinde olması (son 1 yıl içinde >%20 azalma)
• FEV1<%50 ve yukarıda belirtilen azalmış survival bulgularının olması veya malnütrisyon (beslenme desteklenmesine rağmen VKİ<10. persentilde olması)
• FEV1<40%
Tüm hastalar için
• FEV1' den bağımsız olarak o 6 dakika yürüme mesafesi <400 m o Hipoksemi (istirahatte veya egzersiz ile satürasyonun <%88 veya PaO_2<%55mmHg) o Hiperkarbi (arter kan gazında $PaCO_2$>55 mmHg) o Pulmoner arter sistolik basıncının EKO'da >50 mmHg olması veya triküspid regürjitan jet akım olmaksızın sağ ventrikül disfonksiyonun saptanması o Pozitif basınçlı ventilasyon desteği gerektiren alevlenme
Yukarıdaki kriterler tam karşılanmadığında aşağıdaki durumlardan bir veya birden fazlasının olması erken referasyonu gerektirir
• Kadın cinsiyet (özellikle yaşı genç olan hastalarda)
• Boy <162 cm
• Karaciğer sirozu veya kronik böbrek yetmezliğinin olması (bu durumların multitransplant gerektirebileceği unutulmamalıdır)

FEV1: Zorlu ekspiratuvar volüm, **iv:** İntravenöz, **VKİ:** Vücut kütle indeksi, **PaO_2:** Parsiyel oksijen basıncı, **$PaCO_2$:** Parsiyel karbondioksit basıncı, **EKO:** Ekokardiyografi

Tablo 2: Akciğer nakli için kontraendikasyonlar (80).

Majör kontraendikasyonlar
• Multiorgan yetersizliği (karaciğer ve böbrek dışında)
• Tedavi edilmemiş *M. tuberculosis* enfeksiyonu
• İnvaziv pulmoner Aspergillozis
• Son 2 yıldır malignitenin varlığı
• İnstabil kritik klinik durum varlığı (şok, mekanik ventilasyon veya ECMO)
• *B. cenocepacia* ve *M. abscessus* enfeksiyonu
• Prosedür ve işlemleri anlamasına rağmen hastanın kabul etmemesi
Rölatif kontraendikasyonlar
• Uzun dönem steroid kullanımı (>20mg/gün)
• Non pulmoner enfeksiyonlar (Hepatit B, C veya HIV)
• Daha önce toraks cerrahisi geçirilmiş olması (plörodezis ayrı olarak tartışılmalı)
• Multi-rezistans organizmalar (*M. abscessus* dışı diğer mikobakter enfeksiyonları, BCC'e ait gemovarlar, panrezistan *P. aeruginosa,* tedavi dirençli mantarlar)
• Ciddi osteoporoz
• Psikososyal bozukluklar ve aile desteğinin olmaması

ECMO: Ekstra korporeal membran oksijenizasyonu, **HIV:** İnsan immünyetmezlik virüsü

likte erişkin yaş grubunda bu etkenler *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. maltophilia* ve Aspergillus olarak değişiklik göstermektedir (19-21).

Transplant deneyiminin artmasıyla birlikte post transplant dönemde karşılaşılan enfeksiyonların yönetimi daha kolay hâle gelmiştir. Bu dönemde hastalarda temel enfektif ajanın daha önce hastada kolonize olmuş olan suş olması beklenmektedir. Enfeksiyon odağı olarak ise daha sık olarak sinus kaviteleri tanımlanmış olup kesin kanıtlar olmamakla birlikte pre-transplant dönemde yapılan agresif tedavi ve girişimlerin post transplant sağ kalımı artırdığına yönelik görüşler bulunmaktadır (22-24).

Bakteriyal enfeksiyonlar

P. aeruginosa

P. aeruginosa erişkin KF'li olguların büyük kısmında kolonize durumda olup post transplant dönemde de yaklaşık %90 olguda sebat etmektedir. Ancak bu durum artmış mortalite ile ilişkilendirilmemiştir (25, 26). Yapılan birçok çalışmada nakil sonrası enfeksiyonlar incelediğinde *P. aeruginosa*'nın KF ve KF dışı nakil yapılmış olgularda benzer oranlarda enfeksiyon etkeni olduğu ve diğer non-*B. cepacia* türü etkenlerle karşılaştırıldığında mortalite açısından benzer sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir (27-29).

Post transplantasyon erken dönemde *P. aeruginosa* enfeksiyonu saptanan olgularda tedavi yaklaşımı ikili anti-pseudomonal antibiyotiğin kombinasyon biçiminde en az 2 hafta olarak iv yolla verilmesidir. Yine immünsüpresyonun yüksek olduğu erken dönemde inhale antibiyotiklerin en az 3 ay süre ile devamı önerilmektedir (30).

B. cepacia complex (BCC)

Burkholderia ailesi çeşitli tipler ve genomovarları kapsamaktadır. BCC, KF tanılı olgularda yaklaşık %2-8 oranında bulunmaktadır (31, 32). Transplant sonrası erken dönemde saptanan olgularda mortalitesi yüksek ve sistemik yayılma trendinde olan enfeksiyonlardan sorumludurlar. Dünya genelinde Kanada ve Birleşik Krallık'ta daha endemik olarak bulunmakla birlikte son verilerde sıklığında azalma bildirilmektedir (32, 33). Toronto akciğer nakli programının 2001 yılında yayınladığı yazıda *B. cepacia* ile enfekte olan olguların nakil sonrası verileri paylaşılmıştır. 1988-1996 yılları arasında nakil olmuş 53 KF tanılı olgunun 28 tanesinin *B. cepacia* ile enfekte olduğu ve postoperatif erken dönemde (3 -6 ay) bu hastalardan 15'nin (%54) kaybedildiği, buna karşın *B. cepacia* ile enfekte olmamış KF'de bu sayının 4 (%16) olduğu bildirilmiştir (34). Bu çalışmada gemovar tiplendirilmesi yapılmamış olmakla birlikte başka merkezlerden yapılan yayınlarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. BCC tecrübesinin fazla olduğu University of North Carolina'nın paylaşmış olduğu verilerde 121 transplant vakasının 21'inde BCC kolonizasyonu olduğu ve postoperatif altıncı ay verilerinde BCC ile kolonize hastalarda mortalite %33 iken BCC ile kolonize olmayan vakalarda %12 olduğu bildirilmiştir. Gemovar III için alt grup analizine bakıldığında 12 hastadan 5'inin mortal seyrettiği paylaşılmıştır (35). Günümüzde değişen cerrahi teknik, yeni immünsüpresif ilaçlar ve antibiyotikler, bronkoalveolar

lavaj örneklemesi gibi gelişmelere ve iyileşmelere ragmen *B. cepacia* ile kolonize olgularda mortalite değişmemiştir. Bu nedenle çoğu merkez *B. cenocepacia* veya gemovar III varlığını transplantasyon için kontraendikasyon olarak kabul etmektedir. Gemovar II ve Multivorans alt tiplerine ait geniş veri içeren yayın bulunmamakla birlikte vaka bildirimlerinde bu alt tiplerde beklenen sürvinin *P. aeruginosa*'dan farklı olmadığı düşünülmektedir (35, 36).

Fungal Enfeksiyonlar

KF tanılı olguların %10-25'inde nakil öncesi dönemde Aspergillus bulunmaktadır (37). Hastaların yaşamları süresince %70'e yakın kısmında Aspergillus tespit edilmekte ve bunların %10'u da allejik bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA) tanısı almaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile ilişkili olması muhtemel olarak ilerleyen yaşlarda aspergillus sıklığında artış beklenmektedir.Yine, nakil esnasında eksplante edilen akciğerlerde Aspergillus varlığı %40'lara ulaşmaktadır. Nakil sonrası dönemde ortaya çıkan Aspergillus mevcudiyeti dikkatli değerlendirilmesi gereken bir durum olup özellikle bu hastalarda dissemine enfeksiyona yol açabileceği unutulmamalıdır. Hastaların %22'sinde invaziv Aspergillus enfeksiyonu geliştiğine dair data olmakla birlikte erken mortalite için risk faktörü olduğu gösterilememiştir (38). Nakil sonrası Aspergillus enfeksiyonu gelişmesi için risk faktörleri; nakil öncesi dönemde hastada Aspergillus varlığı, nakilden önceki son 6 aylık period içinde Aspergillus varlığının tespiti, akut rejeksiyon tedavisi almış olmak, Sitomegolavirüs (CMV) enfeksiyonu geçirmiş olmak, tek akciğer nakli, havayolu anastomozunda darlık, ileri bronşiolitis obliterans sendromu varlığı olarak sayılabilir. Toronto grubunun yapmış olduğu yakın dönemli bir analizde nakil olmuş 93 KF hastasından 65 tanesinde (%69) pretransplant dönemde Aspergillus varlığının tespit edildiği ve bunlardan 20 tanesinin (%22.5) nakil sonrası dönemde (median 42 gün) invaziv Aspergillus enfeksiyonu geliştirdiği bildirilmiştir (38). Bu çalışmada nakil esnasında yapılan BAL'da Aspergillus tespiti ve nakil sonrası ilk 3 ay içinde rejeksiyon tedavisi almış olmak risk faktörü olarak gösterilmiştir.

Nakil sonrası Aspergillus tespit edilmesi durumunda risk faktörleri gözden geçirilmeli ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmelidir. Nodüler ve kaviteleşme eğiliminde olan konsolidasyonlar tanıyı desteklemektedir. BAL sıvısında galaktomannan değerlendirilmesi tedavi ve takipte kullanılabilecek iyi bir yöntem olmakla birlikte serum galaktomannan değerlendirmesinin tanısal başarısı ise düşüktür.

Genel olarak nakil merkezlerinde transplant sonrası tespit sık olduğundan postoperatif dönemde en az 3 ay proflaksi önerilmektedir. Hastalık tespiti durumunda ise tedavi tam ve agresif olmalıdır. En sık tercih edilen ajan vorikanazol olup KF hastalarında kanda ilaç düzey takibi önerilmektedir. Yine immünsüpresif ajan olarak kalsinörin inhibitörü tercih eden merkezlerde ilaç etkileşimi nedeniyle yakın düzey takibi yapılması gerekmektedir. Uzun süreli tedavi alacak olgularda vorikanazol tedavisinin cilt neoplazileri için risk faktörü olduğu unutulmamalıdır (39).

Mycetoma ve Scedosporium türlerine daha az sıklıkta rastlanmakta olup özellikle Scedosporium üremelerinin mortal seyrettiğine dair vaka bildirimleri bulunmaktadır (40). Yine bazı merkezler nakil öncesi Mycetoma tanısını kontraendikasyon olarak kabul etmektedir.

M. tuberculosis dışı Mikobakter enfeksiyonları (NTM)

Tüberküloz dışı Mikobakter enfeksiyonları KF'li hasta popülasyonunda %10-15 arası bulunmakta olup en sık izole edilen suş yaklaşık %70 civarında *Mycobacterium avium complex* (MAC)'tir (41). Tedavi kararı genellikle klinik ve radyolojik bulguların eşlik etmesi durumunda verilmektedir. Transplant sonrası kullanılan immünsüpresif ilaçlar nedeniyle sıklık artmış olmakla birlikte tedavi için gerekli kriterler aynıdır (42, 43). NTM tespiti bu nedenle aktif tedavi alıyor olsa bile transplantasyon için kontraendikasyon oluşturmamaktadır. Aktif tedavi alıp nakil olan olgularda çıkarılan akciğerin değerlendirilmesine göre tedavi süresine karar verilmelidir.

M. abscessus yumuşak doku invazyonu ve cilt tropizmi nedeniyle diğer NTM türlerinden farklılık göstermektedir. Hastaların %50'sinde bulunabilmekle birlikte klinik olarak hastalık geliştirme oranı düşüktür. Tedavisi birden çok ilaç ile uzun sürede yapılmaktadır ve tolerans genellikle düşük, yan etki yüksektir; bu nedenle tedavi kararının dikkatle alınması gerekmektedir. Çoğu olguda tedaviye rağmen eradikasyon mümkün olmamaktadır. Yanıt veren olgularda da tekrar tedavi gerektiren pozitiflik görülebilmektedir. Eradikasyon güçlüğü tedavi süresi ve olası başarısızlığı nedeniyle *M. abscessus* pozitifliği saptanan olgularda eradikasyon yapılmadığı sürece nakil kontraendikasyonu belirten merkezler çoğunluktadır.

Chernenko ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir uluslararası araştırmada 5200 nakil hastası taranmış 17 hastada (%0.33). *M. abscessus*'a bağlı enfeksiyon geliştiği tespit edilmiş ve bunlardan 4 tanesinin KF tanılı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, enfeksiyon odağının 12 hastada akciğer, 2 hastada cilt ve 2 hastada ise hem cilt hem akciğerde olduğu görülmüştür (44). Çalışma esnasında 2 hasta dissemine enfeksiyon nedeniyle mortal seyretmiştir. Yabancı kaynaklarda KF nedeni ile nakil merkezine yönlendirilen hastalarda NTM hikâyesinin %20'ye yakın olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada, akciğer nakline yönlendirilen ve NTM hikayesi olan 18 olgudan 7 tanesinde nakil sonrası pozitifliğin devam ettiği ancak bunlardan sadece 4 tanesinde (2 tanesinde yara yeri enfeksiyonu mevcuttur) hastalığın ortaya çıktığı gösterilmiştir (45).

Diğer enfeksiyonlar

Yukarıda belirtilen etkenler dışında *S. maltophila* (25), Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (46), Scedosporium (47) gibi etkenlere ait veriler oldukça kısıtlıdır. Bu hastaların yaşam süresinin uzaması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanılması ile hastalara ait mikrobiyata oldukça çeşitlenmiş durumdadır. Gerek nakil öncesi gerek nakil sonrası farklı etkenlerin saptanması durumunda hastanın klinik ve altta yatan immünsüpresyon durumu değerlendirilerek takip veya tedavi kararı verilmesi daha uygun olmaktadır.

Enfeksiyon Dışı Durumlar

Kistik fibrozis'in multisistemik bir hastalık olması nedeniyle nakil olan olguların nakil sonrası diğer sistem tutulumlarının da takibi önemlidir.

Gastrointestinal Komplikasyonlar

Nutrisyonel Durum

Hastaların yaklaşık %85'inde pankreatik yetmezlik olması nedeniyle beslenme tanı anından itibaren oldukça önemlidir (48). Hastalığın ilerlemesi ile beslenme yetersizliği daha belirgin hâle gelmektedir. Özellikle akciğer tutulumunun kötüleşmesi, artmış kalori ihtiyacı ile sonuçlanmaktadır. Bu tür hastalarda nakil planlanması durumunda beslenmenin düzenli devam edebilmesi ve kalori ihtiyacının karşılanabilmesi için gastrostomi tüpleri veya total parenteral nutrisyon (TPN) ile destek gündeme gelebilmektedir. Snell ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada düşük vücut kütle indeksinin (VKİ) transplantasyon öncesi dönemde azalmış survival ile ilişkili olmasına karşın transplanttaki survivala etkisi olmadığı savunulmuştur (49). Çoğu nakil merkezinin ortak görüşü, nakil adayı hastaların beslenme durumlarının düzenli olarak gastroenterolog ve diyetisyen tarafından takip edilmesi yönündedir.

Nakil sonrası dönemde daha önceden gastrostomi tüpü olan olgularda bu tüpler çekilmekte ve oral olarak alıma devam edilmektedir. Bu aşamada önemli olan erken nakil sonrası dönemde immünsüpresif olguların kalori ihtiyacının tam olarak karşılandığından emin olunmasıdır. Oral olarak yeterli kalori sağlandığında destek tedavisi ve girişimlere son verilmesi önerilmektedir (50).

Gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH) ve gastroparezi

Kistik fibrozis'li olgularda GÖRH sıklığı oldukça yüksektir (50, 51). Nakil sonrası dönemde ise özellikle kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı ile bu durum daha da belirginleşmektedir. Nakil sonrası dönemde GÖRH varlığı kronik allograft disfonksiyonu ve kronik rejeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (52, 53). Bu nedenle tedavi agresif ve kesin olmalıdır. Rutin medikal tedaviler ile düzelme sağlanamayan olgularda sisapride tedavisi daha başarılı sonuçlar sağlamaktadır.

Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS)

DİOS mekonyum ileusunun eşdeğeri bir tablodur. Erişkin yaşta herhangi bir zamanda görülebilmekte olup ileri yaşlarda mortalitesi artmaktadır (54, 55). Olası tanı olarak her zaman akılda tutulmalı ve cerrahi ihtiyacı azaltmak için gerekirse erken medikal tedavi uygulanmalıdır. Transplantasyon sonrası erken dönemde özellikle immobilite, narkotik ilaç kullanımı ve sıvı kısıtlaması nedeniyle risk yüksektir (56). Genel öneri, nakil sonrası erken dönemde oral beslenmeye başlayamayan veya uzamış immobilizasyonu olan olgularda polietilen glikol içeren ajanların kullanılması yönündedir (6).

Karaciğer Tutulumu

Hepatobilier tutulum KF'ye yönelik yapılan birçok insan ve hayvan çalışmasında gösterilmiş olup, defektin hepatositlerden ziyade kolanjiositlerde olduğunu destekleyen yayın sayısı daha fazladır (57, 58). Tutuluma rağmen son dönem hepatobilier hastalık %2-5 arası hastada rastlanmakta olup genellikle portal hipertansiyona ikincil olmaktadır (59). Karaciğer tutulumu genelde alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği, batın ultrasonografisi veya bilgisayarlı tomografide anormal görüntü ile tespit edilmektedir. Genellikle bu tutulumun seyri oldukça yavaş olmakta ve nakil için kontraendikasyon teşkil etmemekle birlikte az sayıda akciğer-karaciğer nakli birlikte gerekebilmektedir. İkili transplantasyon gereken hastaların survisine ilişkin 2002 yılına ait çalışmada 1 ve 5 yıllık survi sırasıyla %59 ve %51 olarak yayınlanmıştır (60). Karaciğer tutulumuna ilişkin nakil sonrası dikkat edilmesi gereken bir nokta da Azatiopürin ve azol gruplarının dikkatli kullanılması gerektiğidir.

Gastrointestinal Maligniteler

Eldeki veriler değerlendirildiğinde bu hasta grubunda gerek nakil öncesi gerek nakil sonrası gastrointestinal sistem maligniteleri daha sık görülmektedir (61). Bu hastalar için halihazırda rutin tarama veya takip programı şekillenmemiştir.

Renal tutulum

Nakil öncesi döneme ait bazı hasta gruplarında renal tutulum bildirilmekle beraber karakterize olarak tanımlanmış tutulum paterni bulunmamaktadır (62).

Yapılan bir çalışmada kadın cinsiyet olmak, diyabetik olmak, ileri yaş varlığı ve daha önce renal bozukluk tanımlanmış olması, olgularda nakil sonrası renal disfonksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (63).

Kistik Fibrozis ilişkili diyabet (KFİD)

Kistik fibrozis ilişkili diyabet sıklığı %5-15 arası bildirilmiş olup ileri yaşta daha fazla görülmektedir (64). Bu diyabet tipi klasik olarak bilinen Tip I ve Tip II özelliklerini göstermekten ziyade kombine bir tip olarak tanımlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada nakil öncesi hastalarda insidansı %30 olarak bildirilirken nakil sonrası ek %20 hastada daha diyabet geliştiği bildirilmiştir (65). Özellikle nakil sonrası dönemde kullanılan prednizolon ve kalsinörin inhibörlerinin bunda rol oynadığı düşünülmektedir. KFİD saptanmış hastalar nakil açısından değerlendirilirken özellikle mikrovasküler tutulum ve renal disfonksiyon açısından iyi değerlendirilmeli özellikle nakil sonrası ilaç kullanımı ile provoke olacağından kontrolün iyi yapılması gerektiği unutulmamalıdır (6).

Osteoporoz

Hastalarda D vitamin malabsorbsiyonu, düşük kalsiyum, immobilizasyon, hareket kısıtlılığı ve hipogonadizme bağlı olarak kemik mineral dansitometrisi (KMD) normal popülasyona oranla oldukça düşük saptanmaktadır (66). Osteoporozu olan olgularda kot fraktürü, vertebrada kompresyon fraktürü ve boyda kısalmaya bağlı olarak kifoskolyoz görülebilmektedir. Nakil planlanan olgularda KMD ölçümü osteoporoz kriterlerine uyuyor ise D vitamini, kalsiyum ve gerekirse bifosfonat desteği ile tedavi sağlanmalıdır. Nakil sonrası özellikle ilk 6 aylık dönemde yoğun steroid ve kalsinörin inhibitörü kullanımı ile osteoporoz daha aşikâr hâle gelmektedir (67). Bu dönemde tedavinin hayat boyu kullanılmasının daha başarılı sonuçlar ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (68).

Sinüs Hastalığı

Sinüs hastalığı, nazal polipli veya polipsiz kronik sinüzit durumu temsil etmekte olup, sık rastlanan bir durumdur. Sinüs hastalığının, transplant sonuçlarına etkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak teorikte

ve pratikte enfeksiyon açısından rezervuar görevi olması nedeniyle kronik allograft disfonksiyonu ve uzun vadede kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir. Nakil yapılmış olgularda yapılan bir çalışmada kronik sinüziti olan olgulardan alınan nazal aspirat ve BAL örnekleri karşılaştırıldığında izole edilen suşların örtüştüğü saptanmıştır (69). Rutin nazal duş uygulaması sonrası sinüs cerrahisine gönderilen ve nakil yapılan olgularda transplantasyon sonrası alınan sinüs ve alt solunum yolu örneklerinde *Pseudomonas* negatifliğinin insidansı yüksek olup, bu hastalarda uzun dönemde bronşiolitis obliterans ve kronik rejeksiyona daha az rastlandığına dair yayınlar bulunmaktadır (70).

Transplantasyon İşlemi

Günümüzde KF tanılı olgularda önerilen nakil prosedürü bilateral akciğer naklidir. Prosedür, genellikle göğüs kafesinin 'clamshell' şeklinde transvers kesisi ile tamamen açılması şeklinde uygulanır. Bazı merkezlerde yara yeri komplikasyonlarının az olması veya iyileşmenin daha hızlı sağlanması açısından bilateral anterior torakotomi yöntemi de tercih edilmektedir (71). Ancak tüm torasik kavitenin net olarak değerlendirilmesi ve rahat cerrahi alanı için clamshell daha üstün yöntem olarak kalmaktadır.

90'lı yıllarda Starnes ve ekibi tarafından uygulanmaya başlayan, ebeveynlerden alınan lobların transplantasyonu ise daha az sıklıkla tercih edilen ve özellikle bekleme listesinde bekleyemeyecek veya ebat sorunu yaşayan olgularda bellirli merkezlerde uygulanan bir prosedürdür (72). En geniş vaka sayısına sahip olan Kuzey Amerika grubunda özellikle 'Lung Allocation Score' (LAS) sisteminin devreye girmesiyle bu yöntem eski güncelliğini yitirmiştir.

Diğer bir yöntem 'split' akciğer nakli olup Viyana grubu tarafından donör havuzunu genişletmek ve maksimum yararlanımı sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu yöntemde ebat sorunu olan olgulara sol akciğer lobları volüm küçültücü cerrahi teknik ile boyut uyumlu hale getirilerek uygulanmaktadır (73). Daha çok seçilmiş vaka gruplarında uygulanabilir bir tekniktir.

Geçmişte cerrahi tecrübenin az olması nedeniyle toraks duvarından çoklu girişim geçirmiş olgularda nakil göreceli olarak kontraendike tutulurken günümüzde yüksek volümlü merkezlerde bu hastalar da nakil için hazırlanabilmektedir. Bu tür olguların tecrübesi fazla merkezlere yönlendirilmesi uygundur. Nakil öncesi dönemde tekrarlayan pnömotoraks nedeniyle girişime ihtiyaç duyan olgularda talk-plöredez yerine doksisiklin uygulanması iyileşme esnasında daha az yapışıklığa sebep olarak nakil esnasındaki disseksiyon prosedürünü kolaylaştırmaktadır.

KF hastalarında nakilde çoğu zaman kardiyopulmoner bypass ihtiyacı olmadan nakil tamamlanabilmekle birlikte kardiyopulmoner destek gerektiren durumlarda ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) tercih edilmesi önerilmektedir. Bu yöntemle özellikle kanama komplikasyonu daha az gerçekleşmektedir (74, 75).

Teknik imkân ve ekipmanların iyileşmesi, artan cerrahi deneyim ile birlikte erken postoperatif (ilk 30 gün) mortalitede azalma bildirilmektedir. Buna rağmen devam etmekte olan erken mortalitenin sebepleri ise sıklığına göre; primer graft disfonksiyonu, CMV dışı enfeksiyonlar, kardiyovasküler yetersizlik ve akut rejeksiyon olarak sayılabilir. Operasyon ile ilişkili olarak, donör ve graftın yönetimi, cerrahi implantasyon, reperfüzyon ve varsa eğer GÖRH ilgili faktörler içerisinde yer almaktadır.

Yukarıda sayılanlar dışında graft kalitesinin iyi olması sadece bu gruba özgü olmayan ancak kısa ve uzun vadede nakil başarısını etkileyen faktörlerden birisidir. Donörün standart veya marjinal donör olması, akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi ile hazırlanmış olması, akciğer eksplantasyonundan sonra korunma tekniği, retrograde flushing uygulanması ve eksplante edilmiş akciğerde varsa infektif debris ve embolik materyalin temizlenerek nakil prosedürüne geçilmesi, soğuk iskemi zamanının kısa tutulması daha optimal bir graftın sahip olması gereken özellikler olarak sayılmaktadır.

Multiorgan transplansyonu, re-transplantasyon

KF'li olgularda asıl nakil ihtiyacı akciğer nakli olmakla birlikte diğer organlarda yetmezlik gelişmesi durumunda da nakil planlanabilmektedir. İkinci en sık nakil ihtiyacı karaciğer için olmaktadır. Karaciğer nakli ihtiyacı olan olguların çok büyük kısmında akciğer nakli de gerekmekle birlikte izole karaciğer nakli yapılan vakalar da bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada izole karaciğer ve

kombine akciğer karaciğer nakillerinde survilerin benzer bulunduğu belirtilmiştir (76).

Son zamanlarda pankreas naklinin gündeme gelmesi ile KF merkezlerince karaciğer pankreas kombine nakline daha sıcak bakılmaktadır. Az sayıda olmakla beraber bu tip nakil yapılmış olgu bulunmaktadır. Yine Toronto grubu tarafından bildirilen ilk üçlü nakil, akciğer-karaciğer-pankreas nakli olarak literatüre geçmiştir. KF hastalarında nakil tecrübesi ve sayısının artması ve daha erken yaşlarda nakil uygulanabilir olması ile özellikle uzun dönemde ortaya çıkan kalsinörin ilişkili renal hasara ikincil renal transplant ihtiyacı günümüzde bildirilmeye başlanmış durumlar arasında yer almaktadır (6).

Kronik allograft rejeksiyonu post transplant dönemde hastaların survisini etkileyen ana faktör olup akciğer nakli sonrası 5 yıllık survi %60 civarı, 10 yıllık survi beklentisi ise %40 civarında seyretmektedir. Genel olarak erken yaşta nakil olan bir popülasyon olması nedeniyle retransplantasyon ihtiyacı geliştiğinde, yaşa göre göreceli olarak iyi adaylar olarak değerlendirilmektedirler.

Ekstrakorporeal yaşam desteği

Yakın bir zamana kadar mekanik ventilasyon desteği alan hastalar nakil açısından kesin kontraendike grup olarak değerlendirilmekte iken zaman içerisinde merkezlerde yapılan çalışmalarda bu grup hastalarda uzun dönemli sonuçlarda fark olmadığı belirtilmiştir (77). Daha yakın tarihli Singer ve arkadaşlarının çalışmasında ise mekanik ventilasyon desteği alan KF'li olguların mortalitesinin diğer endikasyonlara nazaran ilk altı ay için daha yüksek olduğunu, (HR 5.1 vs 1.9) ancak 6 ayı geçen olgularda ise uzun dönem survide fark olmadığını ileri sürmüşlerdir (78).

Daha önceden nakil için hazırlığı ve listelenmesi yapılmış olgularda hemoptizi pnömotoraks gibi komplikasyonlara ikincil gelişen mekanik ventilatör ihtiyaçları kontraendikasyon olarak görülmemekle birlikte destek süresi uzayan olgularda nakil kararı tekrar gözden geçirilmelidir.

Nakile kadar geçen sürede kötüleşen olgularda sadece mekanik ventilatör değil aynı zamanda ileri yaşam desteği sağlayan NovaLung ve ECMO ile nakile köprüleme yapılabilmektedir. Aynı şekilde bu desteği sağlanan olgularda sürenin uzaması nakil için kontraendikasyon teşkil edebilmektedir. Yüksek volümlü merkezlerde nakil listesinde bekleme süresi uzun olgulara da klinik gereklilik durumunda bu tür uygulamalar uyanık olarak yapılmakta ve devam eden fizyoterapi ile immobilizasyona ikincil kas atrofileri engellenmektedir.

Nakil öncesi ve sonrası bakım

Kistik fibrozis'in multi sistemik bir hastalık olması nedeniyle özellikle nakil olması planlanan hastaların yakın takibi önem taşımaktadır. Bu hastaların nakil açısından multidisipliner yaklaşımı olan deneyimli merkezlerce takibi uygun görülmektedir. Nakil öncesi en önemli noktalar beslenme, fizyoterapi ve varsa diyabetin regülasyonudur. Yakın takiplerde hastaların kondisyonları, klinikleri ve olası kötüleşmelerinin erken tespiti önem taşımaktadır. Nakil sonrası taburcu olan ve ayaktan takibe alınan hastalarda takip titizlikle devem etmelidir. Akciğer nakli başarılı geçmiş de olsa diğer organlardaki kötüleşmenin devam edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Pratik noktalar

- Kistik fibrozis'li nakil planlanan hastalarda, hastaların değerlendirme ve hazırlıklarının yapılabilmesi için erken yönlendirme önemlidir.
- "CF-ABLE" skorlaması nakile yönlendirme için uygun zamanlama ve nakil sonrası survival ön görüsü için kullanılabilir.
- Nakil **öncesi ve sonrasında** en zorlayıcı durum pulmoner enfeksiyonlar olabilmektedir.
- Nutrisyonel destek, hem nakil öncesi hem de nakil sonrası başarıyı artırmak açısından önemlidir.
- GÖRH, kronik allograft rejeksiyonu için önemli risk faktörlerinden biri olup tedavisi mutlak suretle yapılmalıdır.
- KF hastalarında yapılacak akciğer nakli, bilateral nakil olmalıdır.
- Genel tecrübe KF hastalarının nakli esnasında kardiyopulmoner bypass ihtiyacı olmadığı yönünde olup böyle bir ihtiyacın ortaya çıkması durumunda ECMO tercih edilmesi önerilmektedir.

- Özellikle karaciğer ve pankreatik yetersizliği olan olgularda tecrübeli merkezlerde multitransplant seçeneği değerlendirilmelidir.
- Nakil sonrası dönemde kronik allograft rejeksiyonu, survival belirleyen en önemli faktör olup, enfeksiyon ve GÖRH kontrolü sıkıca yapılmadır.

Kaynaklar

1. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 475-82.
2. Yacoub MH, Khaghani A, Miyamura H, Sono J. Heart-lung transplantation-Harefield experience. Jpn J Surg 1990; 20: 247-51.
3. Meachery G, De Soyza A, Nicholson A, et al. Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. Thorax 2008; 63: 725-31.
4. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with Burkholderia cepacia complex: results from two French centres. Thorax 2008; 63: 732-7.
5. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report-2015; focus theme: early graft failure. J Heart Lung Transplant 2015; 34: 1264-77.
6. Chaparro C, Keshavjee S. Lung transplantation for cystic fibrosis: an update. Expert Rev Respir Med 2016; 10: 1269-80.
7. Corno V, Dezza MC, Lucianetti A, et al. Combined double lung-liver transplantation for cystic fibrosis without cardio-pulmonary by-pass. Am J Transplant 2007; 7: 2433-8.
8. Barshes NR, DiBardino DJ, McKenzie ED, et al. Combined lung and liver transplantation: the United States experience. Transplantation 2005; 80: 1161-7.
9. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. Am J Epidemiol 1996; 143: 1007-17.
10. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. Thorax 2002; 57: 596-601.
11. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1993; 328: 1740-6.
12. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 1749-56.
13. Stephenson AL, Sykes J, Berthiaume Y, et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. J Heart Lung Transplant 2015; 34: 1139-5).
14. Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1992; 326: 1187-91.
15. George PM, Banya W, Pareek N, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. BMJ 2011; 342: d1008.
16. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, et al. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1550-5.
17. McCarthy C, Dimitrov BD, Meurling IJ, et al. The CF-ABLE score: a novel clinical prediction rule for prognosis in patients with cystic fibrosis. Chest 2013; 143: 1358-64.
18. Doershuk CF, Stern RC. Timing of referral for lung transplantation for cystic fibrosis: overemphasis on FEV1 may adversely affect overall survival. Chest 1999; 115: 782-7.
19. Lobo LJ, Noone PG. Respiratory infections in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. Lancet Respir Med 2014; 2: 73-82.
20. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 94-100.
21. Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 299-323.
22. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2008; 9: 213-9.
23. Mainz JG, Hentschel J, Schien C, et al. Sinonasal persistence of Pseudomonas aeruginosa after lung transplantation. J Cyst Fibros 2012; 11: 158-61.
24. Aanaes K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2013; 12 (Suppl 2): S1-20.
25. Kanj SS, Tapson V, Davis RD, et al. Infections in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. Chest 1997; 112: 924-30.
26. Razvi S, Quittell L, Sewall A, et al. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. Chest 2009; 136: 1554-60.
27. Dobbin C, Maley M, Harkness J, et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. J Hosp Infect 2004; 56: 277-82.
28. Bonvillain RW, Valentine VG, Lombard G, et al. Post-operative infections in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 890-7.
29. Aris RM, Gilligan PH, Neuringer IP, et al. The effects of pan-resistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1699-704.

30. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, gram-negative bacteria, and multiple infections. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 1120-9.
31. Lynch JP, 3rd. Burkholderia cepacia complex: impact on the cystic fibrosis lung lesion. Semin Respir Crit Care Med 2009; 30: 596-610.
32. LiPuma JJ. Burkholderia and emerging pathogens in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2003; 24: 681-92.
33. France MW, Dodd ME, Govan JR, et al. The changing epidemiology of Burkholderia species infection at an adult cystic fibrosis centre. J Cyst Fibros 2008; 7: 368-72.
34. Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C, et al. Infection with Burkholderia cepacia in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(1):43-8.
35. Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with Burkholderia cepacia complex. Survival linked to genomovar type. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2102-6.
36. De Soyza A, Meachery G, Hester KL, et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and Burkholderia cepacia complex infection: a single-center experience. J Heart Lung Transplant 2010; 29: 1395-404.
37. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, et al. Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1601-7.
38. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, et al. Pretransplant Aspergillus colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. Transplantation 2014; 97: 351-7.
39. Singer JP, Boker A, Metchnikoff C, et al. High cumulative dose exposure to voriconazole is associated with cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2012; 31: 694-9.
40. Symoens F, Knoop C, Schrooyen M, et al. Disseminated Scedosporium apiospermum infection in a cystic fibrosis patient after double-lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 603-7.
41. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Jr., et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 828-34.
42. Aitken ML, Burke W, McDonald G, et al. Nontuberculous mycobacterial disease in adult cystic fibrosis patients. Chest 1993; 103: 1096-9.
43. Kilby JM, Gilligan PH, Yankaskas JR, et al. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. Chest 1992; 102: 70-5.
44. Chernenko SM, Humar A, Hutcheon M, et al. Mycobacterium abscessus infections in lung transplant recipients: the international experience. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 1447-55.
45. Chalermskulrat W, Sood N, Neuringer IP, et al. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. Thorax 2006; 61: 507-13.
46. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, et al. Association between respiratory tract methicillin-resistant Staphylococcus aureus and survival in cystic fibrosis. JAMA 2010; 303: 2386-92.
47. Rolfe NE, Haddad TJ, Wills TS. Management of Scedosporium apiospermum in a pre- and post-lung transplant patient with cystic fibrosis. Med Mycol Case Rep 2013; 2: 37-9.
48. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2009; 155(6 Suppl): S73-93.
49. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 1097-103.
50. Bendig DW, Seilheimer DK, Wagner ML, et al. Complications of gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1982; 100: 536-40.
51. Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1985; 106: 223-7.
52. Hadjiliadis D, Duane Davis R, Steele MP, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. Clin Transplant 2003; 17: 363-8.
53. Davis RD, Jr., Lau CL, Eubanks S, et al. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 533-42.
54. Di Sant'agnese PA, Davis PB. Cystic fibrosis in adults. 75 cases and a review of 232 cases in the literature. Am J Med 1979; 66: 121-32.
55. Andersen HO, Hjelt K, Waever E, Overgaard K. The age-related incidence of meconium ileus equivalent in a cystic fibrosis population: the impact of high-energy intake. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 11: 356-60.
56. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, et al. GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. Chest 2003; 123: 37-41.
57. Fitz JG, Basavappa S, McGill J, et al. Regulation of membrane chloride currents in rat bile duct epithelial cells. J Clin Invest 1993; 91: 319-28.
58. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, et al. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. Gastroenterology 1993; 105: 1857-64.
59. Roy CC, Weber AM, Morin CL, et al. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis: a survey of current issues and concepts. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1982; 1: 469-78.
60. Fischer S, Bennett LE, Strueber M, et al. Outcome following simultaneous and sequential lung-liver transplantation: analysis of the ISHLT/UNOS joint thoracic registry. J Heart Lung Transplant.2002; 21: 108-9.

61. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. N Engl J Med 1995; 332: 494-9.
62. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, et al. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1147-52.
63. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Goss CH. Risk of post-lung transplant renal dysfunction in adults with cystic fibrosis. Chest. 2012;142(1):185-91.
64. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. J Cyst Fibros 2004; 3: 209-22.
65. Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C, et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. Clin Transplant. 2005; 19: 773-8.
66. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, Selby PL, Hasleton PS, Bishop PW, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. Chest. 2000; 118: 434-9.
67. Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh AM, et al. Bone loss after heart transplantation: a prospective study. J Heart Lung Transplant 1994 ;13: 116-20.
68. Aris RM, Lester GE, Renner JB, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 941-6.
69. Vital D, Hofer M, Benden C, et al. Impact of sinus surgery on pseudomonal airway colonization, bronchiolitis obliterans syndrome and survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. Respiration 2013; 86: 25-31.
70. Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N, et al. Pseudomonal airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation? Eur Respir J 2008; 31: 1037-5).
71. Venuta F, Diso D, Anile M, et al. Evolving techniques and perspectives in lung transplantation. Transplant Proc 2005; 37: 2682-3.
72. Watson TJ, Starnes VA. Pediatric lobar lung transplantation. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1996; 8: 313-25.
73. Artemiou O, Birsan T, Taghavi S, et al. Bilateral lobar transplantation with the split lung technique. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 369-70.
74. Curtis HJ, Bourke SJ, Dark JH, Corris PA. Lung transplantation outcome in cystic fibrosis patients with previous pneumothorax. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 865-9.
75. Rolla M, Anile M, Venuta F, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis after thoracic surgical procedures. Transplant Proc 2011; 43: 1162-3.
76. Arnon R, Annunziato RA, Miloh T, et al. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: analysis of the UNOS database. Pediatr Transplant 2011; 15: 254-64.
77. Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR. Outcomes of intensive care unit care in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 335-8.
78. Singer JP, Blanc PD, Hoopes C, et al. The impact of pretransplant mechanical ventilation on short- and long-term survival after lung transplantation. Am J Transplant 2011; 11: 2197-204.
79. Kathleen J. Ramos, Smith PJ, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. Journal of Cystic Fibrosis, Volume 18, Issue 3, 2019
80. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital 2020

11. ÇOCUK, ERGEN VE AİLELERİNDE PSİKODİNAMİK SÜREÇLER

Kistik fibrozis (KF) için güncel tedavi ve bakım, yaşam boyunca uygulanan önleyici, tedavi edici ve palyatif tedaviler nedeniyle oldukça karmaşıktır. KF tanılı çocuklar ve aileleri hastalık yükü ve karmaşık tedavi sürecinin sonucu olarak çeşitli psikopatolojik sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır. Modern tıbbi tedavilerin başarılı sonuçları ile KF tanılı hastalarda son 30 yıldır uzayan yaşam süresi, KF ile yaşam sürecinde psikodinamik süreçlere odaklanılmasını sağlamaktadır (1).

1. Bebeklik Dönemi

Kistik fibrozis tanısının en sık konulduğu bebeklik döneminde yapılan çalışmalarda sıklıkla anne ve babalarda depresyon ve anksiyete düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, tekrarlayan çalışmalarda gösterilmiştir (2).

Bebeklik döneminde, sağlıklı, duygusal ve fiziksel gelişimde önemli rol oynayan anne -baba ya da birincil bakım veren ile bebek arasında kurulan bağdır (3).

Bebeğin bağlanma dönemine denk gelen KF tanılanma dönemi, anne ya da bakım veren ile bebek arasında güvenli bağlanma sürecini olumsuz yönde etkilemektedir. Tanı sürecinde aileler çocuklarının sağlığı ile ilgili kayıp ve kayıp sebebi ile yas yaşadıkları bir dönem yaşamaktadırlar. Bağlanma sürecinde anne ya da bakım verenin yas sürecinde olması, kaygılı, üzüntülü, gergin olması ve hastalığın genetik olması sebebi ile ebeveynlerin suçluluk duygularının yoğunluğu güvenli bağlanmanın gerçekleşebilmesini, bebeğe olumlu duygu aktarımını ve bebeğin olumsuz duygularının, ihtiyaçlarının kapsanmasını zorlaştırmaktadır (1). Güvenli bağlanma, bireylerin psikolojik dayanıklılığı, çevreye, kendine, hayata güven duymasının en önemli koşullarından biridir. Güvenli bağlanma gerçekleşmediğinde yaşam boyu psikopatolojilerin gelişme oranları artmaktadır. Güvensiz bağlanma, yaşam boyu kaygı ve depresif bozukluklarla ilişkilendirilmektedir (3,4).

Güvenli bağlanmanın sağlanabilmesi için bu dönemde anne ve/veya bakımvericilerin psikososyal destek almaları önem kazanmaktadır.

2. Okul Dönemi

Okul yılları bilişsel gelişimin neticesinde öğrenmenin, başarı, başarısızlık duygularının yoğun oluştuğu dönemdir. Ayrıca bu dönemde sosyal gelişim sonucu akran ilişkileri, aile dışı sosyal ortamlarda var olma duygusu oluşmaktadır.

Kistik fibrozis tanılı bireylerde okul yıllarında akranlarından farklı hissetme ve farklı algılanma, enfeksiyondan korunma zorunluluğu, yorgunluk, öksürük, ilaçlar, egzersizler, hastane yatışlarını içeren ağır tedavi süreci, okul devamsızlığı, akademik zorlanmalar, aileler ve çocukların ikinci bir kayıp sürecidir (5,6). Bu dönemde çocukların sosyal ve akademik gelişiminin desteklenmesi kayıpları engelleyecektir.

3. Ergenlik Dönemi

Ergenlik dönemi hayatın ve kendinin anlam sorgulanmasının başladığı, kendine ve çevreye dair bilincin geliştiği bir dönemdir. Sosyal ortamlarda onaylanmanın fazlasıyla önem kazandığı bu dönem genetik ya da çevresel risk taşıyan bireylerde psikopatoloji gelişimi için risk barındıran bir gelişim dönemidir. KF tanılı ergenlerde hasta, farklı, seçilmiş hissetmek, sağlıklı gelişen akranları ile kıyaslama süreci de hem hastalığı taşıyan ergen birey, hem aileler için farklı yaşanan bir üzüntü, öfke, kaygı, suçluluk duygularını barındıran kayıp ve yas sürecini beraberinde getirebilmektedir. Çalışmalarda KF tanılı ergenlerin %25'inde depresif bozukluk, %19'unda kaygı bozukluğu bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada ise çocuk ve ergenlerde %35.6 oranında uyku bozuklukları, %32.4 oranında ise yeme bozuklukları bulunduğu gösterilmiştir (7-9).

2014 yılında yayınlanan 9 ülkeden 154 KF merkezinde yürütülen TIDES (Uluslararası epidemiyoloji çalışması) sonuçlarına göre çocuk, yetişkin ve ailelerde depresyon ve kaygı belirtilerinin arttığı gösterilmiştir. Ancak, çalışmada bireysel psikiyatrik tanılama görüşmeleri ile değil, depresyon ve kaygı ölçekleri ile belirti taraması yapılmıştır (7).

Çocuk ve ergenlerde tedavi uyumunu artırmak ve psikososyal destek sistemlerini artırmak amacı ile 1990'ların ortasına kadar KF tanısı alan akran çocukların birlikte vakit geçirmesi, yaz kampları ile desteklenirken, dirençli enfeksiyon riskini artırması sebebi ile sonrasında KF tanılı bireylerin birbirlerinden izole edilmesi gerektiği bildirilmiştir. KF tanılı akranların ve ailelerin birlikte vakit geçirememesi, birbirlerinden destek almalarını engellemektedir (5,10).

Pandemi dönemi ile yaygınlaşan çevrimiçi görüşme teknikleri, hastaların klinisyenlere ulaşımını kolaylaştırmakta, ayrıca KF tanılı çocuk ve ergenlere yönelik destek gruplarının da oluşturulabilmesini sağlamaktadır.

Anksiyete ve depresyon belirtileri ve bozukluk tedavileri için ilk seçenek olarak bilişsel davranışçı tedavi önerilmektedir.

Çalışmaların tekrarlayan sonuçları neticesinde son kılavuzlarda KF hastalığının tanı sürecinden itibaren hasta bireylerin ve ailelerin psikodinamik süreçlerinin ele alınması, yıllık olarak anksiyete ve depresyon taramalarının yapılması, psikososyal koruyucu önlemlerin alınması ve tedavi süreçlerinin belirlenmesinin hastalık sağaltımını artıracağı öngörülmektedir.

Pratik Noktalar

- KF'li çocuklar ve aileleri hastalık yükü ve karmaşık tedavi rejiminin sonucu olarak çeşitli psikopatolojik sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır.
- KF tanısının en sık konulduğu bebeklik döneminde yapılan çalışmalarda sıklıkla anne ve babalarda depresyon ve anksiyete düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu çalışmaların tekrarlayan bulgusudur.
- Bebeğin bağlanma dönemine denk gelen KF tanılanma dönemi, anne ya da bakım veren bebek arasında güvenli bağlanma sürecini olumsuz yönde etkilemektedir.
- Güvenli bağlanmanın sağlanabilmesi için bu dönemde anne ve/veya bakımverenlerin psikososyal destek almaları önem kazanmaktadır.
- Okul döneminde çocukların sosyal ve akademik gelişiminin desteklenmesi kayıpları engelleyecektir.
- KF tanılı ergenlerde hasta, farklı, seçilmiş hissetmek, sağlıklı gelişen akranları ile kıyaslama süreci de hem hastalığı taşıyan ergen birey, hem aileler için farklı yaşanan bir üzüntü, öfke, kaygı, suçluluk duygularını barındıran kayıp ve yas sürecini beraberinde getirebilmektedir.
- Çalışmalarda KF tanılı ergenlerin %25'inde depresif bozukluk, %19'unda kaygı bozukluğu bulunmuştur.
- Çalışmaların tekrarlayan sonuçları neticesinde son kılavuzlarda KF hastalığının tanı sürecinden itibaren hasta bireylerin ve ailelerin psikodinamik süreçlerinin ele alınması, yıllık anksiyete ve depresyon taramalarının yapılması, psikososyal koruyucu önlemlerin alınması ve tedavi süreçlerinin belirlenmesinin hastalık sağaltımını artıracağı öngörülmektedir.

Kaynaklar

1. Bell C, Marcus A, Gutierrez H, Macek M, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Resp Med 2020; 8: 65-12.
2. Ernst M, Johnson M, Stark L. Developmental and psychosocial issues in cystic fibrosis. Child and Adolesc Psych Clinics 2010; 19: 263-83.
3. Bowlby J (1988). A secure Base: Clinical Applications Of Attachment Theory. London, Routledge
4. Soysal AŞ, Bodur Ş, İşeri E, Şenol S. Bebeklik dönemindeki bağlanma sürecine genel bir bakış. Klinik Psik 2005; 8: 88-99.
5. Sawicki GS, Ren CL, Konstan MW, et al. Treatment complexity in cystic fibrosis: trends over time and associations with site-specific outcomes. J Cyst Fibros 2013; 12: 461-7.
6. Pinquart M, Shen Y. Depressive symptoms in children and adolescents with chronic physical illness: an updated meta-analysis. J Pediatr Psychol 2011; 36: 375-84.
7. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, et al. Prevalence of depression and anxiety in patient with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. Thorax 2014; 69: 1090-7.
8. Ward C, Massie J, Glazner J, et al. Problem behaviours and parenting in preschool children with cystic fibrosis. Archives of disease in childhood. Arch Dis Child 2009; 94: 341-7.
9. Pfeffer PE, Pfeffer JM, Hodson ME. The psychosocial and psychiatric side of cystic fibrosis in adolescents and adults. J Cyst Fibros 2003; 2: 61-8.
10. Withers AL. Management issues for adolescents with cystic fibrosis. Pulm Med 2012;2012:134132.

12. KİSTİK FİBROZİSTE KLİNİK İZLEM VE YILLIK TETKİKLER

Bir kişiye kistik fibrozis (KF) tanısının konulması sonrasında komplikasyonların gelişmesini önlemek amacıyla rutin ve yıllık kontroller planlanır (1-4). Öneriler modülatör ilaç kullanan hastalar için geçerli değildir.

Rutin kontrollerin yaşa göre sıklığı

Hastalığın ağırlığına göre sıklık değişebilmekle birlikte aşağıdaki şekilde önerilir.

- Yenidoğan taraması ile tanı alanlar başlangıçta bir veya iki haftada bir
- Altı aya kadar ayda bir
- 6-12 ay arası 2-3 ayda bir
- 1-5 yaş arası 3 ayda bir
- 6 yaşından sonra ve erişkinlikte 3-6 ayda bir

Rutin kontrollerde yapılacak klinik değerlendirme ve sorgulamalar

- Oksijen saturasyonunun ölçümü de dâhil olmak üzere vital bulguların değerlendirilmesi ve fizik muayenenin yapılması
- Büyümenin izlenmesi (boy, vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi (VKİ)-z skoru ile)
- Solunum sistemi yakınma ve semptomlarının sorgulanması
- Beslenmenin sorgulanması (besin reddi, kalori ihtiyacının karşılanması ve eğer kullanıyorsa pankreas enziminin uygun şekilde ve dozda kullanımının sorgulanması da dâhil olacak şekilde)
- Ulusal aşılama programına uyumun sorgulanması
- İki yaşından küçük hastalarda palivizumab profilaksisinin uygulanması
- Dışkılamanın sıklığı ve özelliğinin sorgulanması
- Gastroözofageal reflü semptomlarının sorgulanması
- İki yaşından büyük çocuklarda karın ağrısı olup olmadığının sorgulanması
- İlaçların uygun şekilde, dozda ve düzenli olarak kullanılmasının sorgulanması
- Göğüs fizyoterapisi ve postural drenaj yapılmasının, günlük egzersizlerinin sorgulanması
- Enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasının sorgulanması
- Nebülizatör temizliğinin sorgulanması
- Tütün ürünlerinin kullanımının ve pasif maruz kalımın sorgulanması; önlenmesi açısından aile eğitiminin verilmesi.

Rutin kontrollerde yapılması önerilen testler

- Solunum yolu sekresyonlarının kültürü (balgam veya öksürme sonrası oluşan faringeal sekresyon sürüntüsü) (üç ayda bir)
- Spirometre ile solunum fonksiyon testi (Genelde altı yaşından sonra yapılır ancak işbirliği yapabilecek olan hastalarda daha küçük yaşta da denenebilir)
- Uzun dönem kortikosteroid kullanan, enteral tüp beslenmesi yapılan hastalarda her kontrolde KF ilişkili diyabet açısından oral glukoz tolerans testi (OGTT)
- Uzun dönem kortikosteroid kullanan, sık antibiotik kullanma öyküsü olan, ağır akciğer hastalığı olan, beslenmesi bozuk olan, daha önce transplantasyon geçirmiş olan, gecikmiş pubertesi olan, hipogonadizmi olan, D vitamini ve kalsiyum eksikliği olan veya menopoz sonrası dönemde olanlarda en yakın rutin kontrolde *dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA) yöntemiyle kemik dansitometri ölçümü

Yıllık kontrollerde yapılacak klinik değerlendirme ve sorgulamalar

- Rutin kontrollerde önerilenlere ek olarak, altı aydan büyük hastanın ve aile bireylerinin yıllık influenza aşılarını yaptırmalarının sorgulanması ve önerilmesi

Yıllık kontrollerde yapılması önerilen testler

- Solunum yolu sekresyonlarının kültürü (balgam veya öksürme sonrası oluşan faringeal sekresyon sürüntüsü)
- Solunum yolu sekresyonlarının tüberküloz dışı mikobakteri açısından kültürü
- Tam kan sayımı; pıhtılaşma testleri; serum BUN, kreatinin, ürik asit, Na, K, Cl, ALT, AST, GGT; serum A, D ve E vitamini düzeyleri; serum çinko düzeyi; serum total immunglobulin (Ig) E düzeyi ölçümü (Aspergillus spesifik Ig E ve Ig G düzeyleri, eğer serum Ig E düzeyi alerjik bronkopulmoner aspergilozu düşündürecek kadar yüksekse ölçülür)
- Akciğer grafisi
- Spirometre ile veya varsa pletismografi ve *lung clearence index* (LCI) ile solunum fonksiyon testi
- Karın ultrasonografisi (USG)
- Pankreas yetersizliği olmayanlarda fekal elastaz ölçümü
- On yaşından daha büyük olan hastalarda KFİD açısından OGTT
- Sekiz yaşından itibaren 1-2 yılda bir DEXA yöntemiyle kemik dansitometri ölçümü
- İşitme testi (önceki yıl içinde IV aminoglikozid veya başka ototoksik ilaç kullanım öyküsü olanlarda)

Pratik noktalar

- KF hastalarında, tanı konulması sonrasında komplikasyonların gelişmesini önlemek amacıyla rutin ve yıllık kontroller planlanmalıdır.
- Rutin kontrollerin sıklığı, klinikte dikkat edilecek noktalar, yapılacak tetkikler yaş gruplarına göre belirlenmelidir.
- Yenidoğan taraması ile tanı alanlar hastalar, başlangıçta bir veya iki haftada bir, altı aya kadar ayda bir, 6-12 ay arası 2-3 ayda bir, 1-5 yaş arası 3 ayda bir, 6 yaşından sonra ve erişkinlikte 3-6 ayda bir izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. Pediatrics 2016; 137: e20151784.
2. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence based guidelines for management of ınfants with cystic fibrosis. J Pediatr 2009; 155; S73-S93.
3. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al. Clinical practice guidelines on growth and nutrition subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insuffi ciency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc 2008; 108: 832-9.
4. NICE pathway. https://pathways.nice.org.uk/pathways/cystic-fibrosis (last updated 30 October 2020).

13. KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARI İZLEYEN MERKEZLERİN ÖZELLİKLERİ

Kistik fibrozis (KF), birçok sistemi tutan ve bu yüzden birçok disiplin tarafından aynı anda izlemi gereken bir hastalıktır. Bu disiplin içerisinde hekimlerin yanı sıra hemşireler ve diğer sağlık personeli rol almaktadır. Son yıllarda hem hastalığın tedavisindeki ilerlemeler hem de hasta takibinin iyileşmesi sonucunda yaşam beklentisi giderek artmıştır. Tüm dünyada KF hastası takip eden ülkelerde KF merkezleri oluşturulmaya başlanmış ve giderek artan sayıda KF hastası bu merkezler tarafından izlenir hâle gelmiştir. Yapılan çalışmalarda KF merkezlerinde takipli hastaların, diğer hastalara göre sağlık durumlarının ve solunum fonksiyon testlerinin (SFT) daha iyi olduğu gösterilmiştir. Tüm rehberlerde, KF merkezlerinin oluşturulması ve sayılarının artırılması, KF hastalarının KF merkezlerinde takip edilmeleri ya da KF takip eden lokal kliniklerin başka bir KF merkezi ile koordineli olarak hasta takip etmeleri önerilmektedir (1-8).

KF merkezi tanımı ve özellikleri

KF merkezi, KF hastasının bütünsel tedavi ve izlemini yapabilecek, standartlara uygun ve yeterli sayıda KF ekibi, fiziki ve sosyal alanları, laboratuvar ve diğer alt yapı imkanları olan merkez olarak tanımlanmaktadır. KF ekibi, belli KF hastasına yetecek kadar hekim ve yardımcı sağlık personelini içermelidir. Merkezde KF hastalarının tüm ihtiyaçlarına cevap verebilecek ve 24 saat ulaşılabilir acil servisin yanı sıra, yataklı servis ve gerektiğinde yoğun bakım servisi bulunmalıdır. Merkezde hastanın tüm tetkiklerinin yapılabileceği mikrobiyoloji, ter testi, SFT laboratuvarı ve radyoloji başta olmak üzere diğer laboratuvar imkânları bulunmalı, enfeksiyon kontrolüne izin verebilecek fiziki donanımlara ve en az 2 ayrı odaya sahip olmalıdır. Hastaların kayıt ve izlemlerinin yapılabildiği sistemler, dosyalama ve arşivleme imkânları, eğitim, araştırma ve geliştirmeye yönelik imkânlar da merkez bünyesinde yerini almalıdır.

Uluslararası rehberlerde KF merkezi tanımlamaları içerisinde "en az 100 KF hastası takip ediyor olmak" geçmektedir. Buna göre en az 100 KF hastası takip eden ve KF merkezinin diğer alt yapı ve donanımlarına sahip merkezler KF merkezi olarak nitelendirilmekte, KF hasta sayısının 50'nin altına düşürülmemesi KF merkezi nitelendirmesi için en az sayı olarak belirtilmektedir. Diğer bir önerilen durum ise, 100'ün altında KF hastası olan merkezlerin, 100'ün üzerinde hastası olan başka bir KF merkezi ile koordineli olarak çalışmasının daha verimli olacağı yönündedir (1). Bununla birlikte özellikle orta-düşük gelirli ülkelerde KF takip eden birçok merkezin 50 ve altında hasta takip ettiği göz önünde bulundurularak, bu tür ülkelerde ulaşılabilir hasta sayısının en az 50 olarak hedeflenmesi Avrupa Kistik Fibrozis Derneği tarafından önerilmektedir (1). Ülkemizdeki 2022 yılı Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi verilerine göre, 2088 hastanın izlendiği toplam 30 merkezin içinde, 7 merkezin 100 ve üzeri, 8 merkezin 50-99, 15 merkezin ise 50'den az hastası olduğu görülmektedir (9). Ülkemizdeki merkez dağılımları ve coğrafi koşullar göz önüne alındığında merkezlerde "KF merkezi" tanımı için merkezdeki hasta sayısının en az 50 olarak tutulması gerektiği, 50'nin altında hastası olan merkezlerin 50 ve üzerinde hastası olan merkezlerle koordineli olarak çalışmasının daha verimli olabileceği önerilir.

KF ekibi

KF ekibi hastanın temel tanı, tedavi ve izleminden sorumlu olan çekirdek ekip olup, bu ekip üyelerinin sayısı, takip edilen hasta sayısına uygun olmalıdır. KF çekirdek ekibi Tablo 1'de verilmiştir (1,5). Hasta sayısına göre olması gereken personel sayısı sağlık sistemi alt yapısı, coğrafi koşullar ve hasta durumuna göre değişebilmektedir. Hasta sayısının 50 ve üzeri olduğu merkezlerde mutlaka en azından sorumlu ve uzman doktorun haricinde bir KF hemşiresi ve bir fizyoterapistin olması gerekliliği, diğer branşların ise hızlıca tamamlanması yönünde çalışılması Avrupa KF Derneği tarafından da önerilmektedir (1).

Tablo 1: KF merkezi için gerekli çekirdek ekip üyeleri

Merkez sorumlusu (Tercihen çocuk göğüs hastalıkları/ Erişkin göğüs hastalıkları uzmanı)
KF uzmanı (Tercihen çocuk göğüs hastalıkları/Erişkin göğüs hastalıkları uzmanı)
KF hemşiresi
Solunum fizyoterapisti
Diyetisyen
Klinik mikrobiyolog
Psikolog
Klinik genetik uzmanı
Klinik farmakolog
Sosyal hizmet uzmanı

Tablo 2: KF merkezinde bulunması önerilen uzmanlık dalları

Gastroenteroloji, hepatoloji ve beslenme
Endokrinoloji
Kulak burun ve boğaz hastalıkları
Kardiyoloji
Genel cerrahi
Anestezi
Romatoloji
Nefroloji
Kadın hastalıkları ve doğum
Yoğun bakım uzmanı
Girişimsel radyoloji

Çekirdek ekibin yanında, KF merkezinde olması önerilen ve ihtiyaç hâlinde de ulaşılabilir durumda olabilecek diğer branşların listesi Tablo 2'de verilmiştir.

KF ekibi görev dağılımları

KF merkez sorumlusu

KF merkez sorumlusu, KF bakımı konusunda tecrübeli, tercihen de çocuk ya da erişkin göğüs hastalıkları uzmanı olmalıdır. Merkez sorumlusu, hem hasta yönetimi hem de idari konularda ekibe liderlik etmesi beklenir. Hastane yönetimi ile merkez çalışanları arasında bağlantı kurmalı, merkezin ihtiyaçlarını ve eksikliklerini belirleyip giderilebilmesi için hastane yönetimi ile görüşmeli, enfeksiyon kontrolleri konusunda altyapı ve ortamı sürdürebilmeli, merkez çalışanlarının akademik ilerlemelerine destek olmalı, diğer KF merkezleri ile bağlantıların kurulması ve yürütülmesinde ana rol oynamalıdır. Merkez sorumlusu ayrıca hasta kayıt sistemlerinin yürütülmesi, ulusal ve uluslararası kayıt sistemlerine veri akışının sağlanabilmesi için çalışmalar yürütmelidir (1,10-13).

KF uzmanı

KF uzmanın, KF konusunda deneyimli, tercihen çocuk göğüs hastalıkları ya da erişkin hastalar için erişkin göğüs hastalıkları uzmanı olması beklenir. KF uzmanı KF'in epidemiyolojisi ve fizyopatolojisini, solunum ve solunum dışı bulgu ve komplikasyonlarını çok iyi bilmesi gereklidir. Son gelişmeler eşliğinde KF hastalarının güncel tedavi ve takiplerini yapabilmeli, rutin tetkik ve izlemlerini yapmalı, olası komplikasyonları yönetebilecek bilgi seviyesine sahip olmalıdır. KF uzmanı hastaların tedavilerini düzenlemek, gerekli konsültasyonları yapmak ve hastalara bilgi vererek gerekli izlemlerini yürütmekle sorumludur. Hastanın tetkiklerinin değerlendirilmesi ve buna uygun tedavilerin düzenlenmesi, kronik solunum yolu hastalıkları ve akciğer transplantasyonu konusunda takip edilmesi ve ailelerle hastalık ve gidişatı konusunda bilgilendirme toplantılarının yapılmasından KF uzmanı sorumludur. KF uzmanı hasta sayısı ile parelel olarak günlük mesaisinin %30-50'lik bölümünü KF merkezinde geçirmelidir (1,10-13).

KF hemşiresi

KF hemşiresi KF merkezinin en önemli ve anahtar çalışanlarından biri olup, hastalığın teşhis, tedavi ve izlem basamaklarının hepsinde aktif rol oynamaktadır. KF hemşiresi hasta ve ailelerine tanı anında eşlik eder, tanının bildirilmesi anında psikososyal destek sağlar ve hastaneye ilk kabul ve dosya hazırlanmasında rol alır. Hastaların tedavilerinin anlatılması ve düzenlenmesi, tetkik sonuçlarının takibi ve aileye bildirilmesi, nebulizatörlerinin ve diğer aletlerin kullanımında ve temizliğinde aileye eğitim verilmesi, hasta beslenmesinin düzenlenmesi ve takibi, hastanın ailesi-hastane ve okul ilişkilerinin düzenlenmesi, hasta randevularının düzenlenmesi, konsültasyonlarının düzenlenmesi ve diğer sosyal konularda destek olunması,

erişkin döneme geçişte bağlantının kurulması, diğer sağlık personellerinin KF konusunda eğitilmesi ve organizasyonu KF hemşiresinin ana görevleridir (1,10-13).

Fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı ve fizyoterapist

KF bakımında fizyoterapi uygulamaları yaşam kalitesinin artmasında ve hayat beklentisinin uzamasında önemli bir role sahiptir. Fizik tedavi uygulamaları gerek havayolu temizliğinin yapılması gerekse de nefes egzersizleri ve inhalasyon tekniklerinin uygulanması basamaklarını içerir. Fizyoterapist hastanın ihtiyacına göre belli aralıklarla hastayı görmeli ve takip etmelidir. Solunum fizyoterapisinin öğretilmesi ve ilave fizyoterapi cihazlarının kullanımının öğretilmesi fizyoterapistin görevlerindendir. Nefes egzersizleri, yürüme testleri, solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve uygun fizik aktivitenin sağlanması fizyoterapistin diğer görevleri arasındadır. Fizyoterapist hastanın inhalasyon tekniklerini ve aletlerini kontrol etmeli ve eğitim vermelidir. Fizyoterapist, hastaların postüral durumlarını ve kas-iskelet sistemine ait durumlarını ve egzersiz kapasitelerini değerlendirmelidir. Yatan hastaların da fizyoterapist tarafından değerlendirilmesi ve gerekli ise ilave tedavi programlarına alınması fizyoterapistlerin bir diğer görevidir (1,14-16).

Diyetisyen

KF hastalarında beslenme durumunun iyi olması daha iyi akciğer fonksiyonlarına ve yaşam süresine direkt etkili olduğundan, KF takibinde diyetin ayarlanması ve diyetisyenin rolü çok önemli hâle gelmektedir. Diyetisyenler, KF ekibi içerisinde aktif rol üstlenirler ve ekibin ayrılmaz bir parçası olarak çalışırlar. Diyetisyen aktif olarak hastanın beslenme durumunun değerlendirilmesi, diyetinin ayarlanması ve takibi, gastrointestinal sistem problemleri ile mücadele, boy, vücut ağırlığı ve VKİ takiplerinin yapılmasında rol alırlar. Pankreatik enzim replasman tedavisinin düzenlenmesi, takibi ve eğitimi, yağda eriyen vitamin düzeylerinin takibi ve değerlendirilmesi, gastroözofagial reflü gibi gastrointestinal problemlerle mücadelede yer alırlar. Özellikle çocukluk çağında her yaş grubunun ayrı beslenme sorunları olabileceğinden, bu sorunların giderilmesinde aileye psikososyal açıdan destek verirler. İleri leyen yaşlarda akciğer transplantasyonu ihtiyacı, kronik hepatit ya da diyabet gelişimi durumlarında ise diyetisyenlerin rolü ve görevleri daha da artmaktadır. Diyetisyenler rutin hasta takibinin yanında özellikle enfeksiyon ve hasta yatışı durumlarında da serviste hastaları ziyaret etmeli ve diyet düzenlemelerini yeniden gözden geçirmelidirler.

Klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı

KF'te özellikle akciğerlerde yoğun ve çok çeşitli mikrobiyolojik ajanlar üreyebildiğinden, hem bu ajanların üretilmesi, hem de ilaç duyarlılıklarının çalışılabilmesi için klinik mikrobiyolog ve iyi bir mikrobiyoloji laboratuvarı çok önemli yer tutmaktadır. Bu hastalarda ilaveten mantar enfeksiyonları ve tüberküloz dışı mikobakteriler de üreyebilir ve mikrobiyoloğun hem KF'te sıklıkla üreyen mikroorganizmalar hem de diğer nadir mikroorganizmalar konusunda bilgi sahibi olması ve KF takip eden hekimleri gerektiğinde uyarması ve yönlendirmesi, çok sıkı bir ilişki içerisinde olmaları gerekir. Klinik mikrobiyolog aynı zamanda enfeksiyon kontrol önlemleri konusunda da merkezle yakın işbirliği içerisinde olmalıdır (17).

Klinik psikolog ve psikiyatri uzmanı

KF, yaşam boyu devam eden ve hem hasta hem de ailesi için yoğun psikolojik destek gerektiren bir hastalıktır. Klinik psikolog ve gerekli durumlarda psikiyatri uzmanları KF ekibinin ayrılmaz bir parçası olarak rol oynamaktadırlar. Hastalara yapılacak psikolojik destek özellikte tanı anında, yeme, uyku ve davranış problemleri ortaya çıktığında, okul başlangıç dönemlerinde, hastanın kendini diğer arkadaşlarından farklı hissettiği dönemlerde, KF'li bir arkadaşını kaybettiği durumlarda, adölesan ve erişkin döneme geçişte, aile sahibi olmak istediğinde, çalışma hayatına başlangıcında, transplantasyona hazırlık, non invazif ventilasyona geçiş, diyabet gelişimi ya da gastrostomi ihtiyacı gibi durumlarda daha da önemli hâle gelmektedir (18-20).

Sosyal hizmet uzmanı

Sosyal hizmet uzmanı KF ekibinin en önemli parçalarından olup özellikle hasta ve hasta yakınlarının has-

tane-ev organizasyonlarının yapılması, okul ve iş hayatı düzenlenmesi, sosyal hayat konusunda düzenlemelerin yapılması, hastanın ihtiyacına göre sivil toplum örgütleri ile bağlantılarının kurulması, sosyal imkânlardan faydalandırılması, sağlık güvencesi ve sigorta sistemlerinde aileye yardımcı olunması ve yol gösterilmesi, gerek medikal gerekse de diğer ihtiyaçlar konusunda hastaya ve ailesine yardımcı olunması, yerel hizmetler ve faydalar konusunda hastanın bilgilendirilmesi, eğitim ve sosyal aktiviteler konusunda yardımcı olunması gibi konularda destek verir. Tüm bu alanlarda KF ekibinin diğer üyeleri ve psikologla işbirliği içerisinde olur (1).

Klinik genetik uzmanı

Klinik genetik uzmanı özellikte tanının kompleks olduğu durumlarda temel ve ileri genetik araştırmalarla tanının netleştirilmesi konusunda büyük görev üstlenmektedir. Son yıllarda çıkan modülatör ilaçların tedaviye eklenmesi ile tıbbi genetik uzmanının görevi daha da artmış bulunmaktadır. Klinik genetik uzmanı aileye genetik danışmanlık vermek yanında, hastanın ulusal ve uluslararası kayıt sistemlerine eklenmesi, CFTR 1 ve 2 gibi genetik bilgi sistemlerine hastaların verilerinin girilmesi gibi konularda da görev üstlenmelidir (1).

Veri giriş elemanı

KF hastalarının sosyo-demografik özellikleri, mikrobiyolojik, klinik ve radyolojik durumları, solunum fonksiyon testleri, büyüme izlemi, komplikasyonlar, transplantasyon ihtiyacı, kullandıkları ilaçlar gibi durumların hem ulusal hem de uluslararası kayıt sistemlerine girilmesi, hem o anki ulusal ve uluslararası durumun görülebilmesi hem de yıllar içerisindeki değişikliklerin izlenip gerekli tedbirlerin alınabilmesi için büyük önem taşımaktadır. Veri giriş elemanlarının düzenli olarak hasta kayıtlarını girmesi ve kayıt sistemlerine aktarması ana görevlerindendir.

KF merkezinin genel altyapı özellikleri

- KF merkezinde hastaların acil durumlarda günün her saaatinde ulaşabilecekleri acil servis olmalı ve hastalar acil durumlarda kabul edilebilmelidirler.
- Elektif durumlarda 7 gün içinde hasta yatışına imkân sağlayabilen yataklı servis olmalıdır.
- Yataklı servislerde KF hastası tedavi ve izlemi konusunda deneyimli hemşire ve sağlık çalışanları bulunmalıdır.
- Gerek poliklinik gerekse de yataklı servislerde enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasına imkân veren düzenleme yapılabilmelidir.
- Merkezde KF hastaları için ayrılmış en az 2 oda bulunmalıdır.
- Hastaların ter testlerinin yapılabildiği ter testi laboratuvarı ve SFT takibi için SFT laboratuvarı bulunmalıdır.
- Hastaların mikrobiyolojik tanı için solunum yolu örneklerinin (Nazofarengeal aspirasyon, balgam kültürü gibi) alınabileceği ortam bulunmalıdır.
- Rutin mikrobiyolojik değerlendirmeler yanında, tüberküloz dışı mikobakteri incelemesi, mantar enfeksiyonları ve *Burkholderia spp.* gibi bakterilerin de izole edilebileceği mikrobiyoloji laboratuvarı bulunmalıdır.
- KF hastası için gerekli rutin kan tetkiklerinin, yağda eriyen vitamin düzeylerinin ve alerjik bronkopulmoner aspergillozis takibi için gerekli immünolojik incelemelerin yapılabildiği biyokimya laboratuvarı bulunmalıdır.
- Oksijen satürasyon izlemi ve kan gazı ölçümü yapılabilen laboratuvar bulunmalıdır.
- Genetik testlerin yapılabildiği ve yorumlanabildiği genetik laboratuvarı bulunmalıdır.
- Hastaların başta akciğer bilgisayarlı tomografisi, ultrasonografi ve kemik dansite ölçümleri gibi radyolojik tetkiklerinin yapılabildiği radyoloji bölümü olmalıdır.
- Gerekli durumlarda fleksibl bronkoskopi erişimi olmalıdır (1).

Pratik noktalar

- KF merkezi, KF hastasının bütünsel tedavi ve izlemini yapabilecek, standartlara uygun ve yeterli sayıda KF

ekibi, fiziki ve sosyal alanları, laboratuvar ve diğer alt yapı imkânları olan merkezdir.

- Merkezde KF hastalarının tüm ihtiyaçlarına cevap verebilecek ve 24 saat ulaşılabilir acil servisin yanı sıra, yataklı servis ve gerektiğinde yoğun bakım servisi bulunmalıdır.
- Merkezde hastanın tüm tetkiklerinin yapılabileceği mikrobiyoloji, ter testi, SFT laboratuvarı ve radyoloji başta olmak üzere diğer laboratuvar imkânları bulunmalı, enfeksiyon kontrolüne izin verebilecek fiziki donanımlara sahip ve en az 2 ayrı odası olmalıdır.
- Merkez sorumlusu tercihen çocuk/erişkin erişkin göğüs hastalıkları uzmanı olmalı, ekipte ayrıca KF hemşiresi, solunum fizyoterapisti, diyetisyen, klinik mikrobiyolog, psikolog, klinik genetik uzmanı, klinik farmakolog, sosyal hizmet uzmanı da bulunmalı, ayrıca göğüs hastalıkları dışındaki ilgili birçok uzmanlık dallarından da doktorlar yer almalıdır.

Kaynaklar

1. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: framework for the cystic fibrosis centre. J Cyst Fibros 2014; 13: S3-22.
2. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. CF mortality and survival in the UK: 1947–2003. Eur Respir J 2007; 29: 522-6.
3. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. BMJ 1998; 316: 1771-5.
4. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center-based analysis. Chest 2003; 123: 20-7.
5. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, for the Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2005; 4: 7-26.
6. Bell SC, Robinson PJ. Cystic fibrosis standards of care Australia. In: Fitzgerald DS, editor. Sydney, NSW: Cystic Fibrosis Australia; 2008.
7. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision J Cyst Fibros 2018; 17: 153-78.
8. Dogru D, Çakır E, Şişmanlar T, et al. Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 541-8.
9. Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2022 verileri. https://www.kistikfibrozisturkiye.org/hasta-kayit-sistemi/#yillik-raporlar
10. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. J Cyst Fibros 2011; 10: S7-S15.
11. Loddenkemper R, Haslam PL, Séverin T, et al. European curriculum recommendations for training in adult respiratory medicine: report of the HERMES Task Force. European Respiratory Society. Breathe 2008; 5: 80-93.
12. Madge S, Khair K. Multi-disciplinary teams in the United Kingdom: problems and solutions. J Pediatr Nurs 2000; 15: 131-4.
13. Madge SL. National consensus standards for nursing children and young people with cystic fibrosis. Paediatr Care 2002; 14: 32-5.
14. International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis (IPG-CF). Physiotherapy for people with cystic fibrosis: from infant to adult. 4th ed.; 2009 [http://www.ecfs.eu/ipg_cf/booklet].
15. van der Schans CP, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001401.
16. Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and further developments. J R Soc Med 2004; 97: 8-25.
17. Zhou J, Garber E, Desai M, Saiman L. Compliance of clinical microbiology laboratories in the United States with current recommendations for processing respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2006; 44: 1547-9.
18. Ernst MM, Johnson MC, Stark LJ. Developmental and psychosocial issues in cystic fibrosis. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2010; 19: 263-83.
19. Oxley H, Webb AK. How clinical psychologist manages the problems of adults with cystic fibrosis. J R Soc Med 2005; 98: 37-46.
20. Gokdemir Y, Eyuboglu TS, Emiralioglu N, et al. Geographical barriers to timely diagnosis of cystic fibrosis and anxiety level of parents during newborn screening in Turkey. Pediatr Pulmonol 2021; 56: 3223-31.

14. KİSTİK FİBROZİSTE ERİŞKİN KLİNİĞİNE GEÇİŞ

Kistik fibrozis (KF), 1940'lı yıllardan 1960'lı yıllara kadarki süreçte, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ve pankreas yetmezliğine bağlı malnütrisyon nedeniyle erken çocukluk döneminde genellikle fatal seyretmekteydi (1). Pankreas enzim replasman tedavisinin 1960'lı yıllardan sonra kullanıma girmesi, tekrarlayan enfeksiyonların yeni ve inhale antibiyotiklerle tedavi edilebilir olması, dornaz alfa, hipertonik salin ve diğer mukolitik ajanların, yeni ve etkili hava yolu temizleme tekniklerinin kullanılmaya başlanması sayesinde KF'de beklenen yaşam süresi uzamıştır. Yaşam süresindeki uzamaya paralel olarak erişkin yaş grubundaki KF hasta oranı da hızla artmaktadır. Erişkin hastaların tedavisi ve takibi konusunda uzmanlaşmış merkezlere ihtiyaç duyulmaktadır. Avrupa verilerine göre 2010-2025 yılları arasında erişkin hasta sayısının %75 artması beklenmektedir (2). Multidisipliner bakım sağlayacak daha fazla sayıda KF merkezine ve eğitim almış uzmana ihtiyaç olacaktır.

Geçiş (transition) süreci, kronik fiziksel ve medikal hastalığı olan adölesan ve genç erişkinlerin programlı bir şekilde çocuk-merkezli sağlık sisteminden erişkin-odaklı sağlık sistemine geçişini tanımlamaktadır (3).

Geçiş neden gereklidir ?

Adölesan yaş grubundaki hastaların geçiş işlemi için hazırlanması, geçiş sürecinin planlanarak sürdürülmesi, tedavi uyumu ve bakım hizmetinin devamı açısından oldukça önemlidir. Adölesan dönem fizyolojik, psikolojik ve çevre anlamında birçok değişimin/geçişin yaşandığı bir süreçtir (4, 5). Genç hasta almakta olduğu tedaviyi ve takibini sorgulamaya ve sağlık personeliyle daha yakın iletişim kurmaya başlar, tanısından utanabilir, pediatri kliniğinde takibe devam etmek istemeyip sağlıklı akranları gibi erişkin kliniklerinde izleme devam etmek isteyebilir, özgüveni artar (4).

Pediatri ekibi hasta ile ilgili olarak daha çok ebeveynlerle iletişim kurmaktadır ve hastaların ebeveyni gibi davranmaya eğilimli olabilirler, bakımın felsefesi daha çok korumacı ve kuralcıdır (4). Genç hasta gerçek hayatta erişkin gibi davranmaya çalışırken, hastane ortamında beklentileri hâlâ çocuksudur. Ancak, gelişimsel olarak daha olgun ilişkiler kurması, daha bağımsız davranması, kendi tedavileri ile ilgili kararları verebiliyor olması ve meslek edinerek ekonomik bağımsızlık da sağlaması gerekmekte ve çoğu zaman beklenmektedir. Erişkin servise geçiş yapılmaması bazı rollerin eksik kalmasına neden olabilir.

Erişkin ve çocuk hasta gereksinimleri, hastane yatışları ve yataklı servis düzeni, gerekli görülen durumlarda iş gücü kaybı ve maluliyet oranı hesaplanması ve rapor düzenlenmesi erişkin hastalar için farklıdır. Yukarıda bahsedilen tüm nedenlerle erişkin sağlık bakımına geçiş gereklidir ve KF gibi kronik hastalığı olan bireylerin erişkin sağlık hizmetine geçişleriyle ilgili hazırlıkların 12-14 yaş civarında başlaması önerilmektedir (6).

Geçişe engel teşkil eden durumlar

Pediatri yaklaşımına alışmış aileler için erişkin bakıma geçiş anlaşılması güç ve korkutucu olabilir. Pediatri bakımı aile odaklıdır ve hastaların her poliklinik vizitlerinde ve hastane yatışlarında, aile klinikte hastanın yanında yer alır. Yıllar içinde ebeveynler KF takibi konusunda oldukça bilgi sahibi olurlar, tedavide söz sahibi konumdan izleyici konuma geçmek anlaşılır bir şekilde ürkütücü olabilir. Ayrıca erişkin kliniğine geçiş ilerleyen yaş algısı yarattığı için ölüm korkusunu da beraberinde getirebilir, pediatri kliniğinde izleme devam etmek güvenli bölgede olma hissi yaratmaktadır.

Hastayı yıllardır takip etmekte olan klinisyenler, ebeveynler ve hastanın kendisi istemli veya istemsiz olarak geçiş sürecine direnç gösterebilirler (4). Planlı bir geçiş süreci yürütülmemiş olması, erişkin hasta takibi yapan klinisyenler yönünden hasta takibi ve uyumu açısından uzun vadede sorunların çıkmasına neden olacaktır.

Geçişe Türkiye şartlarında engel teşkil eden önemli bir durum, KF hastası takip eden pediatri kliniği sayısı ile karşılaştırılamayacak kadar az sayıda erişkin hasta takibi yapan merkez olmasıdır. Erişkin klinisyenlerin KF hasta takibi konusunda tecrübeleri henüz yetersiz olabilir ya da hastanın takip edilmekte olduğu merkezde KF takibi

yapabilecek bir erişkin kliniği olmayabilir. Bu iki durum geçiş sürecinin önünde ciddi engeldir.

Geçiş modelleri

Geçiş sürecinin bir protokole göre sürdürülmesi önem taşır. Geçiş için uygun hastayı belirlemek oldukça önemlidir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastalara 'Geçişe Hazırlık Değerlendirme Ölçeği' (Transition Readiness Assessment Questionnaire) uygulanmış, öz-yeterlik, sosyal destek değerlendirme ve yaşam kalitesi ölçeklerinin adölesan KF tanılı hastalarda, erişkin kliniğe geçişi nasıl etkilediği değerlendirilmiştir (5). Sonuç olarak, adölesanlarda öz-yeterlik, sosyal destek ve yaşam kalitesi değerlendirmelerinin geçiş süreci öncesi incelenmesi önerilmiş, öz-yeterlik düzeyinin yüksek olmasının başarılı bir geçişi öngörebilen önemli bir kriter olduğu bildirilmiştir (5). Geçiş sürecinin mutlaka bir protokol kapsamında, hastaların ve ailelerin beklentileri de gözetilerek yapılması önerilir. Geçiş için oluşturulan protokol hastalığın ağırlığına göre esnek olabilir. Terminal bir hastada geçiş bir süre geciktirilebilir.

İngiltere'de bir KF kliniğinin önerdiği geçiş protokolüne göre, koordinatör görevi üstlenen uzman hemşireler geçiş yaşına yaklaşan hastaları saptamakta ve geçiş kliniği ile randevuyu oluşturmaktadırlar (4). Yıllık kontrollerde geçiş süreci hastalara anlatılmakta, 14 yaşından itibaren sağlık bakımı konusunda hastalarda özgüven oluşturulmaya çalışılmakta, adölesan süreçte aile ve hastaya psikososyal destek sağlanmaktadır. Geçiş, terminal hastalık, stresli aile ve diğer hasta kardeşlerin olması durumları dışında sıklıkla 16-17 yaş civarında olmaktadır (4). Erişkin kliniklerin de katılımıyla hasta ve ebeveynlerle toplantılar planlanmakta bir süre sonra uygun görülen erişkin kliniğine hasta nakli sağlanmaktadır. Bu protokolde, erişkin kliniğindeki ilk muayeneden sonra pediatri kliniği ile son bir 'hoşçakal' görüşmesi yapılmakta ve pediatri kliniği ile görüşmelerin sonlandırılması önerilmektedir. Bu şekilde programın tamamlanması sağlanmakta ve her hastaya aynı protokol uygulanmaktadır (4).

Daha yeni bir yaklaşım olarak İngiltere'de "Ready Steady Go" programı KF hastalarında başarıyla uygulanmaktadır (7, 8). Program Fransızca, İspanyolca, Flemenkçe ve Portekizce'ye çevrilmiştir. Bu program kapsamında, geçiş konusunda bir video seyredilip, geçiş kitapçığı verilerek hasta gelişimsel olarak uygunsa 11 yaşında geçiş süreci başlamaktadır. Sonrasında görüşmeler hastanın uyum sağladığı hızda devam etmekte ve bu süreçte geçişe hazırlık ile ilgili ölçekler değerlendirilmektedir, 13-14 yaş civarında "steady", 16 yaşında genç hastanın erişkin kliniği ile tanıştığı "go" süreci başlamaktadır. Erişkin kliniği ile tanışma tamamen geçişten en az bir yıl önce olmaktadır. Geçiş zamanına hasta, aile ve klinisyen birlikte karar verirler. Geçiş öncesi erişkin kliniğine pediatri ekibi tarafından, hastanın klinik durumunu ve "ready steady go" sürecini özetleyen bir mektup yazılır. Geçiş sonrası süreçte de hasta uyum açısından periyodik olarak değerlendirilmeye devam edilir (7, 8).

ABD'de geçiş süreci ile ilgili öneriler "six core elements" başlığı altında değerlendirilmektedir (9, 10). Bu 6 temel unsur Tablo 1'de gösterilmiştir.

Türkiye'de de pediatri kliniklerinden erişkin göğüs hastalıkları kliniklerine hasta devri yapılmaktadır. Erişkin hasta takibi yapabilecek ve multidisipliner yaklaşım sağlayabilecek imkânlar her merkezde olmayabilir. Bu durumda hastaların başka şehirlerdeki merkezlere başvurmaları gerekebilmektedir. Bu durum başarılı geçiş sürecinin sağlanmasının önünde en önemli engellerdendir ve hızla erişkin KF takibi yapabilen erişkin merkezlerin sayısının artması gerekmektedir. Hacettepe Üniversitesi'nde, pediatrik göğüs hastalıkları ve erişkin göğüs hastalıkları klinikleri arasında bir geçiş protokolü yürütülmekte ve hastalar tam olarak erişkin kliniğine uyum sağlayana kadar her iki klinikte izlemlerine devam edilmekte, haftalık düzenlenen toplantılarda ortak takip edilen ve geçişi planlanan hastalar tartışılmaktadır, ortak çalışmalar yürütülmektedir (11, 12).

Başarılı geçiş sürecine etki eden faktörler

Geleceği planlamak için hiçbir zaman erken değildir, bu sürece ne kadar erken başlanırsa başarı o kadar yüksek olmaktadır. Planlı bir geçiş programının varlığı başarılı geçiş süreci için önemlidir. Geçiş programıyla ilgili bilginin hasta ile erkenden paylaşılması kabullenme ve hazırlanma süreçlerini olumlu etkilemektedir (9).

Tablo 1: Geçiş sürecinin 6 temel unsuru (7 ve 8 numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır)

Unsurlar	Açıklamalar
Geçiş eylem planı	- Hasta ve ailelerin geri bildirimleri doğrultusunda bir geçiş eylem planı oluştur - Tüm personelin geçiş eylem planı ve 6 temel unsur konusunda bilgi sahibi olduğuna emin ol - 12 yaşından itibaren geçiş eylem planı konusunda hasta ve aileyi bilgilendir
Saptamak ve takip etmek	- Geçiş sürecine hazır olan adölesan hastaları saptayacak kriterleri ve yöntemleri belirle
Geçişe hazırlık	- 14 yaşından itibaren düzenli olarak geçişe hazırlık değerlendirmesi yap - Hastanın gereksinimlerini belirle ve özbakım konusunda hedefleri sapta
Geçişin planlanması	- Hastalık öyküsü, geçişe hazırlık değerlendirmesi ve hedefleri güncelle - 18 yaşından itibaren erişkin yaklaşımı konusunda hastayı hazırla (karar verme ile ilgili yasal süreç, mahremiyet, olur formu) - Geçiş işleminin zamanını hasta ile konuşarak belirle - Mevcut erişkin klinikler konusunda yardımcı ol
Transferin sağlanması	- Hastanın medikal olarak stabil olduğu bir dönemde geçişi planla - Erişkin merkeze hastanın tıbbi bilgilerini aktar - Pediatri ve erişkin ekip arasında iletişimi sağla
Transferin tamamlanması	- İlk randevuya hastanın gittiğinden emin ol - Pediatri ve erişkin ekip arasında işbirliğinin devamını sağla

Klinisyenler ve sağlık hizmeti verenler, gelişimsel olarak uygun olan adölesan hastaları tedavileri ile ilgili plana dahil etmeyi düşünebilirler. Adölesanlara hastalıkları ve tedavi planları konusunda bilgi verilmesi ve alınan kararlara dahil edilmeleri önemlidir. Erişkin ve pediatri klinikleri arasındaki olumlu iletişim, geçişten sorumlu bir kişinin ya da bir ekibin olması, geçiş sürecinin başarısını etkilemektedir.

İdeal geçiş yaşı 18-21 civarıdır. Geçiş işlemi hastaların klinik olarak stabil olmadıkları ya da akut alevlenmeler yaşadıkları dönemlerde değil, stabil oldukları dönemde yapılmalıdır. Son dönem kritik hastalar ve ölmekte olan hastaların mümkünse geçişinin yapılmaması ve pediatri kliniğinde izlemlerinin devam etmesi uygundur (9).

COVID-19 sürecinde geçiş planlanması

SARS-CoV-2 koronavirüsün ortaya çıkması ve COVID-19 pandemisi nedeniyle, Dünya genelinde sosyal, ekonomik ve sağlık bakımı alanlarında önemli sorunlar yaşanmaktadır (13). Geçiş sürecinde olan ya da bu sürece hazırlanan hastaların yüz yüze görüşme ve poliklinik ziyaretlerinde aksamalar olabilir. Hastalar sık klinik ziyaretine gelmek istemeyebilir ya da pandemi nedeniyle, yürütülen poliklinik hizmetlerinde kısıtlamalar olduğu dönemlerde randevu bulmada sorun yaşayabilirler. Çözüm olarak, pandemi sürecinde bazı görüşmelerin teletıp uygulamaları aracılığı yapılması gündeme gelebilir.

Pratik noktalar

- Geçiş (transition) süreci, kronik fiziksel ve medikal hastalığı olan adölesan ve genç erişkinlerin programlı bir şekilde çocuk-merkezli sağlık sisteminden erişkin-odaklı sağlık sistemine geçişini tanımlamaktadır.
- Geçiş sürecine erken başlanması, başarı şansını artırmaktadır.
- Planlı bir geçiş programının varlığı başarılı geçiş süreci için önemlidir.
- Geçiş programıyla ilgili bilginin hasta ile erkenden paylaşılması kabullenme ve hazırlanma süreçlerini olumlu etkilemektedir.
- Erişkin servisine ideal geçiş yaşı, hastadan hastaya değişmekle birlikte 18-21 yaş civarıdır.

Kaynaklar

1. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. Eur Respir J 2016; 47: 420-8.
2. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, et al; ERS/ECFS task force on provision of care for adults with cystic fibrosis in Europe. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. Eur Respir J 2015; 46: 133-41.
3. Tuchman L, Schwartz M. Health outcomes associated with transition from pediatric to adult cystic fibrosis care. Pediatrics 2013; 132: 847-53.
4. Madge S, Bryon M. A model for transition from pediatric to adult care in cystic fibrosis. J Pediatr Nurs 2002; 17: 283-8.
5. Torun T, Çavuşoğlu H, Doğru D, et al. The effect of self-efficacy, social support and quality of life on readiness for transition to adult care among adolescents with cystic fibrosis in Turkey. J Pediatr Nurs 2021 ; 57: e79-e84.
6. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. Pediatrics 2011; 128: 182-200.
7. Nagra A, McGinnity PM, Davis N, Salmon AP. Implementing transition: Ready steady go. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2015; 100: 313-20.
8. Connett GJ, Nagra A. Ready, Steady, Go - Achieving successful transition in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2018; 27: 13-5.
9. Willis LD. Transition from pediatric to adult care for young adults with chronic respiratory disease. Respir Care 2020; 65: 1916-22.
10. https://www.gottransition.org/about-us/, Accessed November 25, 2021.
11. Er B, Çelebioğlu E, Yalçin E, et al. Factors associated with severe lung disease in an adult population with cystic fibrosis: a single-center experience. Turk J Med Sci 2020; 50: 95).-52.
12. Irmak İ, Damadoğlu E, Karadeniz, Güven D, et al. Clinical implications of fungal isolation from sputum in adult patients with cystic fibrosis. Turk J Med Sci 2021; 51: 1191-200.
13. Hunt WR, Linnemann RW, Middour-Oxler B. Transition planning for chronic illnesses in the time of COVID-19. J Patient Exp 2020; 7: 848-50.

15. KİSTİK FİBROZİS TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ DOZLARI

Solunum sistemi tedavisi için kullanılan ilaçlar

Kistik fibrozis (KF) hastalarında kullanılan antibiyotik dozları, farmakokinetik farklılıklar ve altta yatan akciğer hastalığının varlığı nedeniyle KF olmayan çocuklara göre daha yüksek dozda ve daha uzun süre verilmelidir.

Oral antibiyotikler

Proflaksi dozları

Azitromisin	Oral	<15kg: 10mg/kg/gün, tek doz, 3 gün/hafta 15-40 kg: 250 mg, tek doz, 3 gün/hafta >40kg: 500 mg, tek doz, 3 gün/hafta	Genelde iyi tolere edilir. Hepatotoksiste ve ototoksisite potansiyeli mevcuttur. Diş ve dilde renk değişikliğine neden olabilir. Eritromisin ile uzun süreli eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. QT aralığını uzatabileceğinden başlamadan önce EKG çekilmelidir.
Ko-amoksilav (400/57).	Oral süsp	2 ay – 2 yaş: 0.15 ml/kg, iki doz 2-6 yaş: 2.5 ml, iki doz 7-12 yaş: 5 ml, iki doz	Tekrarlayan *H. influenzae* üremesi varsa tercih edilir. Stafilokok proflaksisi için önerilmez. Dişte renk değişikliği yapabilir. Kullanım sonrası diş temizliği önerilir.
Ko-amoksilav (125/31).	Oral süsp	<1 yaş: 0.25 ml/kg, (maksimum 5ml), iki doz	
Ko-amoksilav (250/62).	Oral süsp	1-<6 yaş: 2.5 ml, iki doz 6-12 yaş: 5ml, iki doz	
Ko-amoksilav (250/125)	Oral Tablet	>6 yaş: 1x (375 mg) tab, iki doz	
Flukloksasilin	Oral	< 3 yaş: 125 mg, iki doz ≥3 yaş:25 mg/kg, iki doz (genellikle maksimum 2x1 gr)	Yemeklerden 1saat önce veya aç karnına alınır.

Tedavi dozları

Oral antibiyotik tedavisine hastanın klinik durumu, kültürde üreyen mikroorganizma cinsi, antibiyotik duyarlılığı, hastanın geçmişte aldığı tedavi ve bilinen ilaç alerji veya intoleransı göz önünde bulundurularak karar verilir.

Azitromisin	Oral	10 mg/kg, tek doz, maksimum: 500 mg, 10 gün	*S. aureus*, *H. influenzae* ve Mikoplazma'da etkili. Hepatotoksisite ve ototoksisite potansiyeli mevcuttur Genellikle çok iyi tolere edilir. Diş ve dilde renk değişikliğine neden olabilir. QT aralığını uzatabilir
Kloramfenikol	Oral	>1 ay: 12.5-25 mg/kg, 4 doz (Maksimum 4000 mg/gün) 2-3 hafta	*S. maltophilia*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. aureus*'a karşı etkilidir. 3 haftadan uzun kullanımlarda tam kan sayımı kontrolü gerekir. Kapsüller açılarak içeriği su veya portakal suyu ile karıştırılarak verilebilir Yüksek dozlarda kullanan hastalarda, < 4 yaş küçük ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kan ilaç düzeyi ölçümü yapılmalıdır. En az 1 günlük tedaviden sonra bazal <10 mg/L ve doz sonrası 2 saatte 10-25 mg/L kan düzeyi hedeflenmeli.

Siprofloksasin	Oral	<1 ay: 15 mg/kg, 2 doz. >1 ay: 20 mg/kg, 2 doz (maksimum: 750mg) Son 3 ay içinde kullanılmışsa direnç gelişimi açısından dikkat edilmeli. İlk izolasyonda tedavi süresi 3 hafta, pulmoner alevlenmelerde 2 hafta	Birinci basamak oral antipsödomonal ajandır. Fotosensitivite riski nedeni ile özellikle yaz aylarında tedavi bittikten sonra 4 hafta boyunca yüksek koruyucu özelliğe sahip güneş kremi kullanılmalıdır. Süt emilimi azaltacağından, siprofloksasin almadan önce ve sonra en az 30 dakika süre ile sütten kaçınılmalıdır. Tüberküloz dışı Mikobakteri (NTM) tedavisi için de kullanılabilir. QT aralığını uzatabilir. Nadiren eklem ağrılarına neden olabilir, tendinit ve tendon yırtılması riskini artırabilir (bu durum tedaviye son vermeyi gerektirir) Aşağıdaki durumlarda siprofloksasinin kesilmesi ve doktorla temasa geçilmesi önerilmelidir: -Tendon ağrısı, şişmesi veya yırtılması (tedaviye başladıktan sonra 1. saatte veya tedavi kesilmesinden itibaren 6 ay sonrasına kadar görülebilir) -Eklemlerde ağrı veya omuz, kol ve bacaklarda şişlik -Kol ve bacaklarda ağrı veya duyusal semptomlar (karıncalanma gibi) -Şiddetli yorgunluk, depresif ruh hali, kaygı, hafıza veya uyku problemleri -Görme, tat, koku veya işitmede değişiklik
Klaritromisin	Oral	<8 kg: 7.5mg/kg, iki doz. 8–11 kg: 62.5 mg, iki doz 12–19 kg: 125 mg, iki doz 20–29 kg: 187.5 mg, iki doz 30–40 kg: 250 mg, iki doz (>12 yaş 500 mg ,iki dozda kullanılabilir) Tedavi süresi:2-4 hafta	Azitromisine göre daha ucuz bir alternatif. Diş, dil ve idrar renginde değişikliklere neden olabilir. NTM protokolünün bir parçasıdır. İlaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir (örn. itrakonazol, rifabutin) QT aralığını uzatabilir
Klofazamin	Oral	<30 kg: 50 mg, tek doz ≥30 kg: 100mg, tek doz Maksimum doz:100 mg/doz	NTM tedavisinde etkilidir Yemekle birlikte veya yemekten hemen sonra alınmalıdır. Cildin kırmızı-kahve renk değişimi ve ter, balgam, idrar, dışkı, gözyaşı ve tükrüğün kırmızı boyanmasına neden olabilir. Hasta cilt renginin geçici olduğu, tedavinin kesilmesinden sonra kaybolmasının birkaç ay veya yıl alabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Abdominal semptomlar geliştiğinde (ağrı, ishal, bulantı, kusma) doktora başvurması konusunda hasta bilgilendirilmelidir. QT aralığını uzatabilir. QT uzamasına neden olabilecek başka ilaçlarla birlikte kullanıldığında tedaviye başlamadan önce ve 2 hafta sonra EKG çekilmelidir.
Koamoksilav 400/57	Oral süsp	2 ay– 2 yaş: 0.3 ml/kg/doz, iki doz 2-6 yaş: 5 ml, iki doz 7-12 yaş: 10 ml, iki doz Tedavi süresi:1 ay	*S. aureus* ve *H. influenzae* tedavisinde etkili Klavulanik asit alımını azaltmak için 2 x 375 mg tabletler yerine 625 mg tabletler kullanılmalıdır.
Koamoksilav 250/62	Oral süsp	1-5 yaş: 5 ml, üç doz 6-12 yaş: 10 ml, üç doz Tedavi süresi:1 ay	
Koamoksilav 500/125	Oral tablet	>6 yaş: (625mg tab) 1 tab, 3 doz Tedavi süresi:1 ay	

Kotrimoksazol	Oral	6 hafta–5 ay: 120 mg, iki doz 6 ay–5 yaş: 240 mg, iki doz 6–11 yaş: 480 mg, iki doz 12–18 yaş: 960 mg, iki doz Tedavi süresi: 1 ay	*S. maltophilia* ve MRSA tedavisinde tercih edilir. Yeterli sıvı alımına dikkat edilmelidir. Hemolitik anemi veya döküntü gelişirse tedavi durdurulmalıdır. Döküntü, boğaz ağrısı ve ateş gibi yan etkiler açısından aile bilgilendirilmelidir. Şiddetli karaciğer hastalığında kullanılmamalıdır.
Doksisiklin	Oral	8-11 yaş: 4.4 mg/kg (maksimum 200 mg), tek doz (1. gün), sonraki günlerde 2.2 mg/kg (maksimum 100 mg) (ihtiyaç duyulduğunda idame dozu 4.4 mg/kg; maksimum 200 mg'a kadar doz artırılabilir) ≥12 yaş :200 mg, tek doz (1. gün), sonraki günlerde 100 mg, tek doz (ihtiyaç duyulduğunda günlük 200 mg'a kadar doz artırılabilir). Tedavi süresi:2-4 hafta (daha uzun süreli de kullanılabilir)	*S. maltophilia*, *B. cepacia* ve MRSA tedavisinde etkilidir. Büyümekte olan kemik dokuda ve dişlerde renk değişikliği yaptığından ≥12 yaşta kullanılmalıdır. Ancak şiddetli enfeksiyon varlığında 8-11 yaş grubunda da diş hekimi tarafından tüm 'yetişkin' dişlerin yerinde olduğu onaylandıktan sonra kullanılabilir. Özofagus iritasyonunu önlemek için 200 ml su ile ayakta veya dik otururak alınmalıdır. Fotosensitiviteye neden olabilir.
Klofazamin	Oral	20mg/kg, tek doz	NTM tedavisinde etkilidir. İlaç başlanmadan önce görme keskinliği ve renkli görme testi yapılmalıdır. Hastalara görme ile ilgili herhangi bir semptom olduğunda bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Semptomları bildiremeyen çok küçük çocuklarda ise her 6 ayda bir rutin oftalmolojik muayene önerilmelidir. Periferik nöropatiye neden olabilir.
Flukloksasilin	Oral	<2 yaş: 62,5-125 mg, dört doz 2-10 yaş: 125-250 mg, dört doz >10 yaş 250-500 mg, dört doz Maksimum : 4 gr/gün Tedavi süresi: 1 ay	Yemeklerden 1 saat önce aç karnına alınmalıdır.
Fusidik asit	Oral	<1 yaş: 15 mg/kg, üç doz 1-4 yaş: 250 mg, üç doz 5-12 yaş 500 mg, üç doz > 12 yaş: Süspansiyon formu: 750 mg, üç doz. Tablet formu: 500 mg, üç doz Tedavi süresi: 2 hafta	KF'ye bağlı karaciğer hastalığında dikkatli kullanılmalıdır. Süspansiyon formu yemekle birlikte veya yemekten sonra alınmalıdır. Daima ek bir anti-stafilokok ajan ile birlikte reçete edilmelidir. Süspansiyon formu tablete göre daha az emildiğinden yüksek dozlarda almak gereklidir.

Linezolid	Oral	<12 yaş: 10 mg/kg, üç doz (maksimum 600 mg) ≥12 yaş: 600 mg, iki doz Tedavi süresi: 2 hafta	Tedaviye dirençli MRSA, *S. aureus* ve NTM enfeksiyonlarında etkilidir. Uzun süreli ve yüksek doz kullanıldığında sitopeni riskini azaltmak için piridoksin (B6) tedaviye eklenebilir. Dört haftadan uzun süre kullanımı optik nöropati riskine yol açar. Bu nedenle 4 haftadan uzun veya tekrarlanan dozlarda. Hastalara tedavi öncesinde ve tedavi başladıktan sonra da 2 ayda bir oftalmik muayene yapılması gerekir. Tedavi süresince haftalık tam kan sayımı kontrolü önerilmelidir.
Minosiklin	Oral	8 - 11 yaş: 2 mg/kg, iki doz (Maksimum 100 mg) ≥12 yaş: 100 mg, iki doz Tedavi süresi: 2 hafta	*S. maltophilia*, *B. cenocepacia* ve dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında etkilidir. Büyümekte olan kemik dokuda ve dişlerde renk değişikliği yaptığından ≥12 yaşta kullanılmalıdır. Ancak şiddetli enfeksiyon varlığında 8-11 yaş grubunda da diş hekimi tarafından tüm 'yetişkin' dişlerin yerinde olduğu onaylandıktan sonra kullanılabilir. KF'e bağlı karaciğer hastalığında dikkatli kullanılmalıdır. Bol su ile ayakta veya dik oturarak alınmalıdır.
Moksifloksasin	Oral	7.5 – 10mg/kg, tek doz (maksimum 400mg)	NTM tedavisinde kullanılır. *P. aeruginosa* veya MRSA'ya karşı etkili değildir. Nadiren eklem ağrılarına neden olabilir, tendinit ve tendon yırtılması riskini artırabilir (tedaviye son vermeyi gerektirir) Aşağıdaki durumlarda moksifloksasinin kesilmesi ve doktorla iletişime geçilmesi gerekmektedir: -Tendon ağrısı, şişmesi veya yırtılması -Eklemlerde ağrı veya omuz, kol ve bacaklarda şişlik -Kol ve bacaklarda ağrı veya duyusal semptomlar (karıncalanma gibi) -Şiddetli yorgunluk, depresif ruh hali, kaygı, hafıza veya uyku problemleri -Görme, tat, koku veya işitmede değişiklik QT aralığını uzatabilir. QT uzamasına neden olabilecek başka ilaçlarla birlikte kullanılacağı zaman tedaviye başlamadan önce ve 2 hafta sonra EKG çekilmelidir. KF'e bağlı karaciğer hastalığında dikkatli kullanılmalıdır.
Rifampisin	Oral	*S. aureus* tedavisinde: 10 mg/kg, iki doz (maksimum 600 mg) NTM tedavisinde: 10 - 20 mg/kg; tek doz (maksimum 600 mg) Tedavi süresi:2 hafta	*S. aureus* tedavisinde alternatif bir ilaçtır.. NTM'ye karşı da etkilidir. Yemekten 30 – 60 dakika önce kullanılmalıdır. KF'e bağlı karaciğer hastalığında dikkatli kullanılmalıdır. Rifampisin, KF tedavisinde kullanılan birçok ilaçla (ivakaftor, Orkambi, klaritromisin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kloramfenikol dahil) etkileşime girer. İdrar, gözyaşı ve tükürüğün kırmızı renge boyanmasına neden olabilir.

İnhaler Antibiyotikler

Amikasin (IV solüsyon formu)	Nebul	6-12 yaş: 250 mg, iki doz (1ml 250 mg/ml amikasin çözeltisine 2 ml % 0.9 salin ekleyin.) >12 yaş: 500 mg, iki doz (2 ml 250 mg/ml amikasin çözeltisine 1 ml % 0.9 salin ekleyin.) Tolere edilmezse, daha düşük dozda tekrar deneyin.	Genellikle NTM tedavisinde kullanılır. %0.9'luk sodyum klorür ile seyreltilerek kullanılabilir. Jet nebulizatör ile kullanımı uygundur, E-flow için uygun değildir. I-neb ile kullanılmamalıdır. İşitme problemi riskini artırdığından uygulama sırasında kulak içi cihaz kullanımından kaçınılmalıdır.
Amfoterisin	Nebul	<10 yaş: 5 mg, iki doz >10 yaş: 10 mg, iki doz Klinik cevap ve tolerasyona göre doz 0.5 mg/kg'a (max 25mg, iki dozda) kadar artırılabilir.	Kronik Aspergillus için kullanılır. Tadı kötü olan standart preparat tolere edilirse pahalı olan lipozomal preparatı kullanmaya gerek yoktur. Yalnızca jet nebulizatör için uygundur. E-flow veya I-neb ile kullanılamaz. Dilüsyon:10 ml enjeksiyonluk su içine 50 mg ekleyin. Gerekli dozu çekin ve nebulizasyon için minimum 3 ml enjeksiyonluk suyla seyreltin. Günde 1 şişe kullanın; çözeltiyi buzdolabında saklayın.
Aztreonam Lizin	Nebul	Alternatif aylarda 75 mg, üç doz 1ml %0.17 salin ile karıştırın (seyreltici ilaçla birlikte gelir.) >6 yaşta onaylı. Sürekli kullanım için onaylı değil. Tedaviler arasında ara dönem gerekli.	Kronik *P. aeruginosa* tedavisinde kullanılır. Dozlar en az 4 saatte alınmalıdır. Ara aylarda genellikle kolistin veya tobramisin verilir. İdeal olarak 2-8°C de saklanmalıdır. Ancak 28 güne kadar buzdolabı dışında 25°C'nin altında tutulabilir. E-flow nebulizatör yoluyla kullanılır ancak kuru nebulizatörler olan özel **ALTERA®** nebulizer sistem kullanılmalıdır.
Seftazidim	Nebul	1 gram, iki doz 1 gram, 3 ml su ile hazırlanır.	*B. cepacia* için kullanılır. Tadı oldukça kötüdür. Yalnızca Jet nebulizatör için uygundur. E-flow rapid (eFlow®rapid Nebuliser System) veya I-neb nebulizatör sistemleri ile kullanılmaz.
Kolomisin (Kolistin)	Nebul	<8 yaş: 1,000,000 ünite, iki doz >8 yaş: 2,000,000 ünite, iki doz 3ml % 0.9'luk salin ile karıştırılır. 1,000,000 ünite = 1 megaünite (Mu) Kolomisin- Jet nebulizatör veya e-flow nebulizatör ile kullanılır. I-neb ile kullanılmaz.	Kronik *P. aeruginosa* tedavisinde ilk sırada tercih edilen ilaçlardan biridir. Bronkospazm riski vardır. Bu risk; -Doz öncesi bronkodilatatör uygulaması veya -Salbutamol ile seyrelterek azaltılabilir. Promiksin 500.000 ünite doz: sulandırılmış çözelti buzdolabında 24 saate kadar saklanabilir.
Promiksin (Kolistin)	Nebul (I-Neb ile)	< 8 yaş: 500,000 ünite, iki doz > 8 yaş: 1,000,000 ünite, iki doz Sadece I-neb ve gri I-neb ara aparat ile kullanılır.	
Colobreathe turbospin (Kolistin)	İnhaler (kuru inhaler toz)	1kapsül (1.66 MU), iki doz, Turbospin inhaler toz yoluyla Sadece >6 yaşta onaylı	Dozlar, mümkün olduğunca 12 saat aralıklarla inhale edilmelidir. Kapsül delindiğinde kapsülün parçalanmasını en aza indirmek için önce kapsülün geniş ucunu inhalere koyulur.

Meropenem (IV solüs-yon)	Nebul	6-12 yaş: 125 mg, iki doz >12 yaş: 250 mg, iki doz	Genellikle NTM için kullanılır. Ayrıca *B. cepacia* kronik tedavisi için de kullanılır. 500 mg flakonu 10 ml % 0.9 sodyum klorür ile sulandırılır (şişenin kalanını 18 saate kadar buzdolabında saklanabilir). 250 mg doz için: hazırlanmış solüsyondan 5 ml kullanılır. 125 mg doz için: hazırlanmış solüsyondan 2.5 ml kullanılır ve 0.5 ml % 0.9 salin eklenir. Jet nebulizatör ile kullanılır, E-flow rapid nebulizatör sistemi ile kullanılmamalıdır.
Tobramisin (Bramitob® TOBI® Tymbrineb®) Toblair ®	Nebul	2 x 300 mg (alternatif aylarda) Dozlar, mümkün olduğunca 12 saat arayla ve aralıklar 6 saatten az olmayacak şekilde verilmelidir.	*P.aeruginosa* eradikasyonu tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardandır ve 1 ay boyunca verilir. Kronik *P. aeruginosa* tedavisinde de tercih edilir. Jet nebulizatör, E-flow veya I-neb (eflatun renk ara aparat) kullanılır; TOBI, Tymbrineb ve Bramitob I-neb (eflatun ara aparat) yoluyla verilecekse doz başına 2 kez verilmesi gerekir (her dozda 2 dolum). TOBI veya Tymbrineb paketleri (bozulmamış veya açılmış) buzdolabından çıkarıldıktan sonra 25°C'de 28 güne kadar saklanabilir. Bramitob paketleri (bozulmamış veya açılmış) 3 aya kadar 25°C'de saklanabilir.
Tobramisin– TOBI Podhaler	İnhaler (kuru toz inhaler)	112 mg (4 x 28mg kapsül) Podhaler aracılığıyla verilirken 2 dozda kullanılır. Alternatif aylarda tercih edilir. Sadece >6 yaşta onaylı	Dozlar mümkün olduğunca 12 saat arayla ve aralıklar 6 saatten az olmamak üzere inhale edilmelidir.
Vankomisin	Nebul	Eradikasyon için; 4mg/kg (maksimum 200 mg), dört doz, 5 gün Kronik tedavi için için 2 dozda kullanılır.	MRSA tedavisinde tercih edilir. Üreticinin talimatına göre sulandırılır. Gerekli dozu hazırlandıktan sonra % 0.9 sodyum klorür ile toplam 4 ml'ye tamamlanır. Jet nebulizatör kullanılır. Doz öncesi nebulize salbutamol verilir.

İntravenöz antibiyotikler

Antibiyotik seçimi:

- Güncel ve daha önceki üremelerde saptanan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarına,
- Her hastanın kendi geçmiş öyküsüne, bilinen allerji ve intolerans varlığına göre yapılır.

Tedavide dikkat edilecek hususlar:

- Tedavide her zaman farklı sınıflardan iki antipsödomonal antibiyotik verilir.
- Bir önceki yıl *S. aureus* üremesi olduysa tedaviye IV teikoplanin eklenir.
- Tercih edilen başlangıç tedavi (kültürde üreyen mikroorganizma henüz bilinmiyorsa) meropenem (anti-staf etkinliği daha yüksek) veya seftazidim **ve** tobramisin (artmış renal toksisite riski ve daha düşük etkin MİK değeri nedeniyle gentamisin asla kullanılmaz). Kültürde üreyen mikroorganizma biliniyorsa duyarlılığa göre antibiyotik seçimi yapılır.

- Royal Brompton Hastanesi Kistik Fibrozis Rehberi IV aminoglikozid verilen her hastaya oral N-asetilsistein (NAC) verilmesini önermektedir.
- Tedavi süresi **her zaman** minimum 2 hafta olmalıdır.
- Beklenmeyen, ciddi hipersensitivite gelişebileceğinden ilk dozlar dikkatli verilmelidir.
- Antibiyotikler karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını bozabilir. Altta yatan yetersizlik açısından ilaç dozlarına dikkat edilmelidir.

Nadiren kullanılan antibiyotikler:

- İmipenem: Yan etkisi çok ve etkinliği açısından meropenemden farkı yok.
- Piperasilin/tazobaktam: Alerji görülme sıklığı yüksek.

Amikasin	İV	30 mg/kg, tek doz (max 1.5 gr tek doz)	Aminoglikozid grubu antibiyotiktir. İnfüzyon süresi >30 dk olmalıdır. İlk dozdan 23 saat sonra kan düzeyi (2.doz öncesi) <3 mg/L olmalıdır. En az 7 günde bir kan ilaç düzeyi tekrarlanmalıdır. Eğer yükselirse sonraki dozu atlanır, tekrar ölçülür, kan düzeyi düşmüşse doz %20 oranında azaltılarak verilir. Sadece tobramisin veya gentamisin direnci varsa tercih edilir. Tedavi öncesinde odyolojik muayene yapılmalıdır. Aminoglikozidlerin her kullanımında mutlaka hastadan onay alınmalı ve İV aminoglikozid alan her hastaya birlikte oral N-asetilsistein (NAC) order edilmelidir (Royal Brompton Hastanesi KF Rehberi önerisidir).
Aztreonam	İV	50 mg/kg, üç doz (maksimum 8 gr/gün)	Monobaktam grubundandır. Gram (+) etkinliği yok.
Sefoksitin	İV	50 mg/kg, üç doz (maksimum 12 g /gün)	Sefalosporin grubundandır. Yavaş bolus şeklinde veya > 30 dk infüzyon şeklinde verilebilir. NTM tedavisinde de kullanılır. *P. aeruginosa'ya* karşı etkili değildir.
Seftazidim	İV	50 mg/kg üç doz (maksimum 9 gr /g)	Sefalosporin grubundandır. İlk dozda beklenmedik hipersensivite görülebilir.
Seftazidim/ Avibaktam	IV	<12 yaş: 50 mg/kg/doz seftazidim / 12.5 mg/kg/doz avibaktam, üç doz (maksimum 2000mg seftazidim/ 500mg avibaktam, üç doz) > 12 yaş: 2000 mg seftazidim/ 500mg avibaktam /doz, üç doz	Sefalosporin + beta-laktamaz inhibitörüdür. İnfüzyon süresi >120 dk olmalıdır. Dirençli *P. aeruginosa*, NTM veya *B. cenocepacia* enfeksiyonunda (invitro duyarlılığa bağlı olarak) 2. basamak tedavide kullanımı tercih edilebilir.

Kolistin	İV	20,000-25,000 ünite/kg/doz, üç doz Evde uzun dönem tedavi; Yukarıdaki total günlük doz 2 defada verilir (30,000-38,000 ünite/kg/doz, iki doz)	Polimiksin grubundandır. İnfüzyon süresi >30 dk olmalıdır. (maksimum konsantrasyon 40,000 ünite/ml) Bolus (en az 5 dk) uygulama sadece port kateterden yapılabilir. <12 yaş: 90,000 ünite/ml'ye seyrelt ≥12 yaş: 200,000 ünite/ml'ye seyrelt Haftada bir renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Renal toksisite riski nedeni ile İV amfoterisin ile birlikte kullanmaktan kaçınılmalıdır.
Ko-trimoksazol	İV	yaş>6 hafta: 60 mg/kg/doz, İki doz (üst doz sınırı yok)	*A. xylosoxidans* ve *S. maltophilia'ya* etkili İnfüzyon süresi > 60-90 dk olmalıdır. Yeterli sıvı alımını sağlanmalıdır. Kanama bozukluğu veya kızarıklık gelişmesi halinde tedavi durdurulur. Hastaya/ ebeveynlere her türlü kızarıklık, boğaz ağrısı ve ateşin bildirilmesini tavsiye edilmelidir. Ciddi karaciğer hastalığında kullanılmamalıdır.
Fosfomisin	İV	1-11 ay (10 kg'ya kadar): 100 mg/kg/doz üç doz 1-11 yaş (10-39 kg): 125 mg/kg/doz üç doz (maksimum 400 mg/kg/g) 12-17 yaş (> 40kg): 8 g/doz üç doz	Çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu ve/veya allerji sorunu olan hastalarda kullanılabilir. Fosfomisin yüksek sodyum yüküne neden olabilir. Haftada iki kez sıvı dengesini, üre ve elektrolitleri değerlendir. %5'lik glukoz içinde infüzyon şeklinde verilmeli (maksimum %133 mg/dk hızında)

Linezolid	IV	<12 yaş:10 mg/kg, üç doz (maksimum: 600 mg/kg, üç doz) ≥12 yaş :600 mg, iki doz	Oksazolidinon grubundadır. 30-120 dakika boyunca infüzyon şeklinde verilir. Haftalık tam kan sayımı izlemi yapılmalıdır. 28 günden uzun süren tedavi kürleri optik nöropati riskine yol açar. Bu nedenle ardışık aylarda Linezolid tedavisi alacak hastalar ilk tedavi öncesinde ve sonrasında 2 ayda bir göz muayenesi olmalıdır. Hastalar, tedavi süresinden bağımsız olarak herhangi bir görsel değişikliği derhal bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Mümkün olduğunca ilaç oral yoldan kullanılmalıdır. Aksi taktirde klinik endikasyon olur olmaz oral yola geçilmelidir. Geleneksel ajanlara yanıt vermeyen MRSA veya *S.aureus* için son seçenek ilaçtır.
Meropenem	IV	20-40 mg/kg, üç doz (Maksimum 2g/kg, üç doz)	Karbapenem grubundandır. Yavaşça 5 dakikadan uzun sürede verilmelidir. Başağrısı sık görülür.
Piperasilin/ Tazobaktam	IV	>1 ay: 90 mg/kg, dört doz (Maksimum 4,5 g, dört dozda)	Üreidopenisilin grubundandır. Yavaşça 5 dakikadan uzun sürede verilmelidir. Döküntü ve hipersensivite riski nedeniyle mecbur kalınmadıkça tercih edilmemelidir.

Teikoplanin	IV	>2 ay – 11 yaş: 10 mg/kg 12 saat ara ile üç doz (yükleme dozu) 24 saat sonra 10 mg/kg tek doz. ≥12 yaş: 6 mg/kg 12 saat ara ile üç doz (yükleme dozu), 24 saat sonra 10 mg/kg tek dozda. (üst doz sınırı yok)	Glikopeptit grubundandır. 30 dakika boyunca yavaş bolus veya infüzyon ile verilebilir. Şiddetli enfeksiyon, MRSA ve beklenmeyen tedavi başarısızlığında ilaç düzey takibi değerli olabilir. Hedef kan ilaç düzeyi 15 -60 mg/L'dir (en az 7 gün sonra düzey bakın). Not: İstenilen seviyelere ulaşılması 5 gün sürer.
Temosilin	IV	25 mg/kg; 2 doz (Maksimum 2 g, iki doz)	Penisilin grubundadır. Yavaş infüzyon şeklinde 3-5 dakikada verilir.

Tigesiklin	IV	8 – 11 yaş: 1.2 mg/kg (maksimum 50mg), iki doz ≥12 yaş: 50mg, iki doz Eğer tolerans sorunu yaşarsa günde 50 mg tek doz verilebilir.	Tetrasiklin grubundandır. Sıklıkla NTM tedavisinde kullanılır. İnfüzyon süresi 60 dakikanın üzerinde olmalıdır Bulantı /kusma önemli bir yan etkidir. Tedavi sırasında düzenli iv ondansetron kullanılabilir. On iki yaşından küçük çocuklarda kullanmadan önce diş hekimi ile tüm 'yetişkin' dişlerinin yerinde olduğu (büyüyen dişlerin/kemiğin renk değişikliği nedeniyle) kontrol edilmelidir.
Tobramisin	IV	10 mg/kg/gün, tek doz (Maksimum 660mg/gün) Önceki kürde dip seviyesini yükseltmişse dozu %20 azaltın.	Aminoglikozid grubundandır. İnfüzyon süresi 30 dakikadan uzun olmalıdır. İlk dozdan 23 saat sonra (yani 2. dozdan önce) seviye <1 mg/l olmalıdır. En az 7 günde bir kan ilaç düzeyi tekrarlanmalıdır. Düzey yükselirse, bir sonraki dozu atlayın veya yeniden ölçün. Seyreltme için % 0.9 sodyum klorür kullanılır. KF olmayan hastalar için bu doz reçete edilmemelidir. Her kullanımda IV aminoglikozid için onam alınmalı ve IV aminoglikozid alan tüm hastalar için oral N-asetilsistein (NAC) reçete edilmelidir (Royal Brompton Hastanesi Kistik Fibrozis Rehberi önerisidir).

Antifungal antibiyotikler

Itrakanazol	Oral	1ay – 12 yaş: 5 mg/kg , iki doz (maksimum 200 mg, iki doz) >12 yaş 200 mg, iki doz	8 yaş ve altı çocuklarda Aspergillus enfeksiyonu tedavisi için birinci basamak ilaçtır Emilimi kötüdür. Sıvı formu tercih edilmeli ve mümkünse aç karnına kullanılmalıdır. Kapsüller asidik sıvı ile alınmalıdır (örn. Kola). Mümkünse hastanın kullandığı antasitler kesilmelidir. Baş ağrısı en yaygın sorundur. Budesonid ile kombine edildiğinde adrenal supresyon da görülmüştür. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğu bilinen ya da 1 aydan uzun süredir kullanımlarda karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Etki gözlenmezse, toksisite ile ilgili endişeler varsa veya etkileşimli bir ilaç ile kullanılırsa kan ilaç düzeyleri izlenmelidir. Tedaviden en az 2 hafta sonra ilk doz örnekleri alınmalıdır. Amaç: 0,5 - 2 mg/L (ana molekül) ve toplam (aktif metabolit dahil) 1-4 mg/L düzeye ulaşmaktır İtrakonazolün birçok ilaçla (ivakaftor,orkambi ve rifampisin dahil) etkileşime girdiği unutulmamalıdır.
Terbinafin	Oral	10 – 19 kg: 62.5 mg,tek doz 20 – 39 kg: 125 mg tek doz ≥ 40 kg: 250 mg, tek doz	*Scedosporium apiospermum* ve *Lomentospora prolificans* tedavisinde bir azol antifungal ile kombinasyon halinde kullanılır. Bir azol ile birlikte verildiğinde, her 8 haftada bir karaciğer fonksiyon testlerini izlenmelidir.

Posakonazol	Oral Süspansiyon	< 8 yaş:8 mg/kg, üç doz >8 yaş: 400 mg, iki doz Kan ilaç düzeyi ve aylık olarak karaciğer fonksiyon testleri takip edilmeli	Her yaş için ABPA tedavisinde ilk tercihtir. 8 yaş ve üzeri Aspergillus enfeksiyonunda ilk tercihtir (Küçük çocuklarda Itrakonazol tercih edilmeli). Her formülasyonun dozajındaki farklılıklar nedeniyle tablet ve oral süspansiyonlar birbirlerinin yerine kullanılmamalıdır. Daha uygun ilaç seviyesi elde edildiği için tablet öncelikli olarak tercih edilmelidir. Süspansiyon formu, bağırsaktan emilimi artırmak için yemekten hemen sonra (tercihen yağlı yemekler) alınmalı. Mümkün değilse, toplam günlük doz 4'e bölünerek verilebilir. Kan ilaç düzeyi <1 mg/L ise, toplam günlük dozun 3 veya 4'e bölünerek verilmesi düşünülmelidir. Süspansiyon formu ile birlikte, ilaç seviyesini azaltan ranitidin ve proton pompa inhibitörleri mümkünse kullanılmamalıdır. Tablet formu yemekle birlikte veya aç olarak alınabilir. Etkileşime girecek bir ilaç başlanması durumunda veya tedavi yanıtsızlığında, doz düzenlemesi için ilaç seviyesinin monitörize edilmesi önemlidir. Predoz seviyeleri tedaviden en az 1 hafta sonra alınır. Amaç: 1- 5mg/L'dir. Posakonazolün birçok ilaçla (İvakaftor, Orkambi ve Rifampisin vb.) etkileşime girdiğine dikkat edilmelidir.
	Oral Tablet	> 8 yaş: Tedavinin ilk günü 300 mg, iki doz, sonrasında 300mg, tek doz İzlem: Karaciğer fonksiyon testleri aylık takip edilmeli	
Vorikonazol	Oral	2- 11 yaş: 9 mg/kg (maksimum 350 mg), iki doz (Tercihen likit form) 12- 14 yaş: <50 kg: 9 mg/kg, iki doz (maksimum 350mg) >50 kg: 400 mg, iki doz. 2 dozdan sonra 200 mg, iki doz ile devam edilmelidir (maksimum 300 mg, iki doz) ≥15 yaşta: <40 kg: 200 mg, iki doz, 2 dozdan sonra 100 mg, iki doz (maksimum150 mg, 2 doz) >40 kg: 400 mg, iki doz, 2 dozdan sonra 200 mg, iki doz (maksimum 300 mg, iki doz)	Itrakonazol veya Posakonazol tedavisine yanıtsız veya tolerasyon problemi olan hastalarda ABPA için (3. tercih) kullanılabilir. Aç olarak kullanılmalıdır. Şiddetli fotosensitivite riski açısından hastalar uyarılmalıdır. Tedavi bitiminden 4 hafta sonrasına kadar özellikle yaz mevsimi boyunca yüksek koruma faktörlü güneş kremi kullanılmalıdır. Fotosensitivite gelişirse dermatoloğa başvurulmalıdır . Fotosensitivite ve diğer risk faktörleri olan hastalarda uzun süreli kullanımında ciltte skuamöz hücreli karsinom geliştiği bildirilmiştir. Aynı zamanda inhale kortikosteroid kullanan hastalarda adrenal yetmezliğe neden olduğu bildirilmiştir. Etkileşime girecek bir ilaç başlanması durumunda veya tedavi yanıtsızlığında, doz düzenlemesi için başlangıç ilaç seviyesinin monitörize edilmesi önemlidir. Predoz seviyeleri tedaviden en az 3 gün sonra alınır. Hedef kan ilaç düzeyi 1.3- 5.7 mg/L'dir. Vorikonazolün birçok ilaçla (İvakaftor, Orkambi ve Rifampisin vb.) etkileşime girdiğine dikkat edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri, üre ve elektrolit izlemi ilk ay için haftalık sonrasında aylık yapılmalıdır.
Lipozomal Amfoterisin (Ambizom)	İV	5 mg/kg, tek doz Günde tek doz 1 mg/kg dozunda başlayıp, 3 gün içinde 5 mg/kg doza çıkılır 10 dakika boyunca 100 mcg/kg (en fazla 1 mg) test dozu verilerek 30 dakika gözlenir ve sorun yoksa tedaviye devam edilmelidir.	İnvazif veya dirençli Aspergillus tedavisinde tercih edilir. En az haftada 3 kez karaciğer ve böbrek fonksiyonları, üre, elektrolit kontrolü yapılmalıdır. Diğer nefrotoksik antibiyotiklerle birlikte dikkatli kullanılmalıdır (örn: aminoglikozidler, kolistin) İlaç %5 glikoz solüsyonu içinde 30 dakikada infüzyon ile verilmelidir. Doz öncesi ve sonrası set %5 glikoz ile yıkanmalıdır.

Kaspofungin	İV	<3 ay: 25 mg/m^2, tek doz 3 ay- 1yaş: 50 mg/m^2, tek doz >1 yaş: 70 mg/m^2 (maksimum 70 mg) ilk gün, sonra 50 mg/m^2 (maksimum 70mg), tek doz Tedavi yanıtı yetersiz ise 70 mg/m^2(maksimum 70 mg), tek doz olacak şekilde doz artırılabilir	İnvazif veya dirençli Aspergillus tedavisinde kullanılır. Karaciğer yetmezliğinde doz azaltılmalıdır. Glukoz solüsyonu içinde 60 dakikada infüzyon ile verilmelidir.

Solunum sistemine yönelik diğer tedaviler

Aminofilin	IV	Yükleme dozu: 5mg/kg (maksimum 500 mg) en az 20 dakika **IV infüzyon:** <12 yaş: 1mg/kg/saat >12 yaş: 0.5 – 0.7 mg/kg/saat	Halihazırda oral teofilin veya aminofilin kullanılıyorsa yükleme dozunu yapmaya gerek yoktur. İnfüzyona başladıktan 4-6 saat sonra ve sonrasında her gün ilaç seviyesini ölçülmeli, 20 mg/L düzeyi aşılmamalıdır. Bazı ilaçlarla etkileşime girdiği için dikkat edilmelidir (örn. klaritromisin, eritromisin, flukonazol, siprofloksasin).
Azitromisin	Oral	<15kg: 10 mg/kg, tek doz 3 gün/haftada 15-40 kg: 250 mg, tek doz 3gün/haftada >40kg: 500 mg, tek doz 3gün/haftada	Anti-inflamatuar olarak uzun süreli tedavide kullanılır. Hepatotoksisite ve ototoksisite riski vardır ancak genellikle çok iyi tolere edilir. Diş ve dilde renk değişikliğine neden olabilir. Eritromisin ile uzun süreli eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. QT aralığını uzatabilir. Başlamadan önce EKG çekilmelidir.
RhDNase (Dornaz alfa)	Nebul	2,5 mg, tek doz	Genellikle öğleden sonra, fizyoterapiden en az 30 dakika önce verilir. Jet nebulizatör, E-flow veya I-neb (eğer I-neb kullanılacaksa yeşil renk ara aparat) ile kullanılır. RhDNase buzdolabında saklanmalıdır. Bir sefere mahsus olmak üzere 30°C kadar yüksek sıcaklıklarda 24 saate kadar maruz kalması stabilitesini etkilemez.
Hipertonik Salin (%3 veya %7'lik)	Nebul	4 ml, 2 doz Fizyoterapi sırasında veya hemen önce.	Uygulama öncesinde bronkodilatatör verilmeli. Jet nebulizatör, E-flow veya I-neb ile birlikte kullanılabilir.

Ivakaftor	Oral	1-2 ay 3 kg ve üzeri 5.8 mg granül, 2 doz 2-4 ay 3 kg ve üzeri 13.4 mg granül, 2 doz 6 ay- 6 yaş 5 kg - 7kg: 25 mg granül, iki doz ≥7 - <14kg: 50 mg granül, iki doz ≥14kg - <25kg: 75mg granül, iki doz ≥25kg: 150mg tablet, iki doz	Bazı kapı mutasyonlarına sahip 6 aylık (ve 5 kg) ve üzeri hastalarda kullanılabilir (örn. G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R) R117H 5T veya 7T (9T değil) mutasyonuna sahip puberte sonrası çocuklarda klinik olarak KF fenotipine sahip ve anormal KFTR fonksiyonunun kanıtı (klinik veya fizyolojik) olan hastalara verilebilir. İlk yıl 3 ayda, bir sonrasında yıllık karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. İlaca başlamadan önce ve ardından yılda bir kez göz muayenesi yapılmalıdır. İlaca başlamadan önce ve başladıktan 6-8 hafta sonra, 6. ayda, daha sonra yılda bir kez ter testi yapılmalıdır. 2-5 yaş arası çocuklarda, ilaca başladıktan 6 ay önce ve 6 ay sonra fekal elastaz bakılır. Yağ içeren yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. - Granül formu bir çay kaşığı (~5 mL) yaşa uygun yumuşak yiyecek veya sıvı örn. püre meyve, yoğurt, süt veya meyve suyu ile karıştırılmalıdır. Karıştırıldıktan sonra bir saat içinde tüketilmelidir. - Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, kırılmamalı veya çözülmemelidir. - Dozlar yaklaşık 12 saat arayla verilmelidir. Greyfurt içeren yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Ivakaftor ile tedaviye başlarken veya yeni ilaçlar reçete edildiğinde her zaman ilaç etkileşimleri kontrol edilmelidir.

Mannitol	İnhale	Terapötik doz rejimi: 400mg (10 x 40 mg kapsül), iki doz	Dozlar sabah ve akşam alınmalı, akşam dozu yatmadan 2-3 saat önce alınmalıdır. İlaç tolerasyonu, BIDA testi (Bronkitol Başlangıç Dozu Değerlendirmesi) ile değerlendirilmelidir.
N-Asetil sistein	Oral	<12 yaş: 300mg, iki doz ≥12 yaş: 600mg, iki doz (600mg efervesan tablet)	İntravenöz aminoglikozid kullanan hastalara ototoksisitenin önlenmesi için verilmelidir.
Lumakaftor ve İvakaftor	Oral	1 – 5 yaş: 7-9 kg: Lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg saşe Günde 2 kez 1 saşe 9- 14 kg: Lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg saşe Günde 2 kez 1 saşe >14 kg: Lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg saşe Günde 2 kez 1 saşe 6– 11 yaş: Lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg tablet Günde 2 kez 2 tablet >12 yaş: Lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg tablet Günde 2 kez 2 tablet Ağır hastalıkta lumakaftor ve ivakaftor tedavisi başlarken hastalar hastaneye yatırılmalı (ilk dozdan sonra en az 4 saatlik izlem önerilir). Bu hastalarda tedaviye günde 2 kez 1 tablet (olağan dozun yarısı) ile başlanarak yakın izlem ile tolere ederse doz artırılmalıdır.	1 yaş ve üzeri F508del homozigot mutasyonu olan çocuklar için kullanım onayı vardır. Karaciğer fonksiyon testleri ilk bir yıl 3 ayda bir, sonrasında yıllık olarak izlenmelidir. 8 yaş ve altında olan tüm çocuklara ilaca başlamadan önce ve sonrasında yıllık göz muayenesi yapılmalıdır. Başlamadan önce ve başladıktan 6-8 hafta sonra ter testi yapılmalıdır (zorunlu değil) İlaca başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Yağlı yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. Saşe formda ilaç, bir çay kaşığı (~5 mL) yaşına uygun yumuşak bir gıda veya sıvı gıdalarla (örn: püre, meyve, yoğurt, süt veya meyve suyu) karıştırıldıktan sonra bir saat içinde tüketilmelidir. Tabletler bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli, kırılmamalı veya çözülmemeli. Dozlar yaklaşık 12 saat arayla verilmelidir. Lumakaftor ve ivakaftor azol grubu antifungallerin düzeyini önemli ölçüde azalttığından eşzamanlı kullanımı önerilmez. Lumakaftor ve ivakaftor veya herhangi bir yeni ilaca başlamadan önce her zaman ilaç etkileşimleri kontrol edilmelidir.
İvakaftor ve Tezakaftor	Oral	6 yaş ve üzeri: <30kg: Sabah: Tezakaftor 50mg/ivakaftor 75mg) 1 tablet Akşam:İvakaftor 75mg 1 tablet >30kg: Sabah: Tezakaftor 100mg/ivakaftor 150mg) 1 tablet Akşam:İvakaftor 150mg 1 tablet	6 yaş ve üzerinde F508del homozigot mutasyonu olan veya Phe508del heterozigot mutasyonu olan ve bazı mutasyonlardan birine sahip çocuklarda (örn:P67L, R117C, L206W, R352Q, A5).5E, D579G, 711+3A→G, S95).L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G ve 3849+10kbC→T) kullanılır. Karaciğer fonksiyon testleri ilk bir yıl 3 ayda bir, sonrasında yıllık olarak izlenmelidir. 18 yaş ve altında olan tüm çocuklara ilaca başlamadan önce ve sonrasında yıllık göz muayenesi yapılmalıdır. Başlamadan önce ve başladıktan 6-8 hafta sonra ter testi (zorunlu değil) yapılmalıdır. Yağlı yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli, kırılmamalı veya çözülmemelidir. Dozlar yaklaşık 12 saat arayla verilmelidir. Greyfurt içeren yiyecek ve içeceklerden kaçınılmalıdır. İlaca başlamadan önce her zaman ilaç etkileşimleri kontrol edilmelidir.

İvakaftor, tezakaftor ve eleksakaftor	Oral	6 - 12 yaş, < 30 kg : Sabah: Her biri eleksakaftor 50 mg/ tezakaftor 25 mg/ivakaftor 37.5 mg içeren iki tablet Akşam: İvakaftor 75 mg, 1 tablet 6-12 yaş, ≥ 30 kg: Sabah: Her biri eleksakaftor 100 mg/ tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg içeren iki tablet Akşam: İvakaftor 150 mg, 1 tablet ≥ 12 yaş: Sabah: Her biri eleksakaftor 100 mg/ tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg içeren iki tablet Akşam: İvakaftor 150 mg, 1 tablet	KFTR geninde en az bir F508del mutasyonu olan veya NHSE CFTR tarafından onaylanan mutasyonu olan hastalarda endikedir. Karaciğer fonksiyon testleri ilk bir yıl 3 ayda bir, sonrasında yıllık olarak izlenmelidir. 18 yaş ve altında olan tüm çocuklara ilaca başlamadan önce ve sonrasında yıllık göz muayenesi yapılmalıdır. Başlamadan önce ve başladıktan 6-8 hafta sonra ter testi (zorunlu değil) yapılmalıdır. Yağlı yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli, kırılmamalı veya çözülmemelidir. Dozlar yaklaşık 12 saat arayla verilmelidir. Greyfurt içeren yiyecek ve içeceklerden kaçınılmalıdır. İlaca başlamadan önce her zaman ilaç etkileşimleri kontrol edilmelidir. Karaciğer yetmezliği durumunda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Gastrointestinal sistem tedavisi için kullanılan ilaçlar

Pankreas Enzimleri

- Pankreas enzimlerinin çocuklar için belirlenmiş doz, yaklaşık her 3-5 gram yağ başına 1 kapsüldür.
- Bebeklerde, beslenmeden hemen önce beslenme başına ½ ölçek olarak az miktarda anne sütü, bebek maması veya elma püresi ile başlanmalı (ortalama 150 ml standart bebek mamasının yağ içeriği 5 g'dır) ve artışları yarımşar ölçek yapılmalıdır.
- Enzimler çiğnenmemeli, yiyeceklere veya sıcak yiyeceklere karıştırılmamalıdır.
- Doz, kullanım nedenine bakılmaksızın 10.000 ünite/ kg/gün lipazı geçmemelidir.

Kreon Mikro = ölçek başına 5.000 ünite lipaz

Pancrex V toz = gram başına 25.000 ünite lipaz

Kreon 10,000 = kapsül başına 10.000 ünite lipaz

Kreon 25,000 = kapsül başına 25.000 ünite lipaz

Yağda eriyen vitaminler

Ampirik olarak A ve E vitaminlerinin plazma düzeylerini normal aralığın üst sınırında tutmak amaçlanmalıdır.

Yaş gruplarına göre gerekli dozlar;

Yaş	**Vitamin A** **1 mcg = 3.3 IU**	**Vitamin D** **1 mcg = 40 IU**	**Vitamin E**	**Vitamin K**
< 1 yaş	<450 mcg (1500 IU)	10 – 50 mcg (400 – 2000 IU)	40 – 80 IU	< 2 yaş: 0.3mg/kg/gün 2 – 7 yaş: 5mg/gün
1 - 3 yaş	450-3000 mcg (1500-10,000 IU)	10 - 125 mcg (400 – 5000 IU)	50 – 150 IU	
4 – 7 yaş			150 – 300 IU	
>8 yaş			150 – 500 IU	5-10 g/gün

Vitamin	DEKAs Plus Likit (her 1ml'de)	DEKAs Plus Çiğneme Tablet	DEKAs Plus Softjel	Paravit – CF sıvı (her 0.125ml'de)	Paravit-CF Kapsül	Dalivit (her 1.2ml'de)
A	1,742mcg	5,505mcg	5,505mcg	757.5 mcg	1500mcg	3000mcg
D	750 IU	2000 IU	3000 IU	750 IU	1500IU	400IU
E	50 IU	100 IU	150 IU	75 IU	150 IU	Yok
K	0.5mg	1mg	1mg	2.5mg	5mg	Yok

Preparatlar

- DEKAs Plus ve Paravit-CF, A, D, E ve K vitaminlerinin hepsini bir arada içeren KF'li kişiler için tasarlanmış multivitaminlerin markalarıdır. DEKAs Plus ayrıca bir takım başka vitamin ve eser elementleri içerir.
- DEKAs Plus'ın yeni doğan taraması ile tanı alan tüm çocuklara pankreas fonksiyonları normal olsa dahi kullanılması önerilmektedir. Hastalar ilaçları tolere edemediğinde veya teminini sağlanamadığında, bu bebeklerde Dalivit ve E vitamini kullanılabilir.
- DEKAs'ı tolere edemeyen daha büyük çocuklarda ise Paravit-CF kullanılabilir.. Genellikle, Paravit-CF karaciğer hastalığı olan (özellikle ursodeoksikolik asit kullanan) hastalarda tercih edilen bir preperattır.

Abidec: Düşük A vitamini içeriği nedeniyle genellikle verilmez, ancak Dalivit yoksa uygun bir alternatif olabilir.

Vita-E jel kapsül: 75 Ü kapsül ≈ yaklaşık 50 mg E vitamini

400 Ü kapsül ≈ 268 mg E vitamini

Önerilen doz (ampirik)

Doğumdan 12 aya kadar:

- DEKAs Plus Likit: 1ml, tek doz Veya
- Dalivit 0.6 ml + Vitamin E Likit 50 mg (0.5ml), tek doz

1-4 yaş:

- DEKAs Plus Likit: 2 ml, tek doz veya
- Dalivit 1.2 ml + Vitamin E Likit 100 mg (1ml), tek doz

1-8 yaş:

- DEKAs Plus Likit: 2 ml, tek doz veya DEKAs Plus yumuşak jel veya çiğnenebilir tablet 1 adet , tekdoz veya
- Dalivit 1.8 ml + Vitamin E Liquid 100 mg (1ml), tek doz

9 yaş ve üstünde:

- DEKAs Plus yumuşak jel veya çiğnenebilir tablet, 1-2 tablet/gün veya
- Vitamin A&D kapsül günde 2-3 adet + Vitamin E (Vita-E Gel 75iu/400iu kaps) 150- 400 İU

Paravit-CF

0-12 ay	Likit 0.125 ml günde tek doz
1-4 yaş	Likit 0.125 ml günde tek doz
5-8 yaş	Likit 0.125 ml veya 1 kapsül günde tek doz
9 yaş ve üstü	1-2 Kapsül günde tek doz

Not: yıllık bakılan kan seviyeleri reçete edilen dozları yansıtmayabilir, düşük dozların nedeni hastanın tedaviye düşük uyumu olabilir.

Vitamin D eksikliği

D vitamin düzeyi 50 nmol/L altında olan her hasta tedavi edilmelidir.

Geçerli sayılan tedavi stoss tedavisidir, total tedavi dozu hastaya tek dozda oral olarak verilir.

Alternatif olarak tedavi dozu intramuskuler enjeksiyonla yapılabilir fakat gerekmedikçe önerilmez. Eğer idame dozlara uyumsuzluk olursa bu tedavinin tekrarlanması gerekebilir.

Oral kolekalsiferol **tek doz**;

- 1 -12 ay 150.000 ünite
- 1 -12 yaş 300.000 ünite
- ≥12 yaş 500.000 ünite

Aynı zamanda 1 ml'de 50.000 ünite içeren ampul formu da mevcuttur (Invita D3).

Yüksek doz stoss tedavisinin kullanımıyla ilgili zorluk varsa uzun süreli tedavi şekli uygulanabilir.

3 ay oral kolekalsiferol tedavisi:

- İnfant 1 – 6 ay : 3000 ünite/gün
- 6 ay- 12 yaş : 6000 ünite/gün
- ≥ 12 yaş 6000- 10,000 ünite/gün
- Büyük çocukta alternatif kolekalsiferol tedavisi : 20,000 ünite haftada 3 kez veya kolekalsiferol 50.000 ünite haftada 1 kez şeklinde olabilir.

Tedavide şu preparatlar kullanılabilir;

- kolekalsiferol likit 3000 ünite/ml.
- kolekalsiferol kapsül veya eriyen tablet 1000 ünite
- kolekalsiferol kapsül 10.000 veya 20.000 ünite
- kolekalsiferol likit 50.000 ünite/1ml

Vitamin K

Karaciğer hastalığı olanlarda rutin multivitamin olarak, yeterli miktarda K vitamini içeren ve böylece ayrıca menadiol veya fitomenadion kullanımı gerektirmeyen Paravit-CF kullanımı önerilir. Bu ilaç DEKAs yerine kullanılır. Dozajları yukarıda belirtilmiştir.

Eğer belirgin koagülasyon bozukluğu varsa ve ek vitamin K kullanımı gerekiyorsa: Menadiol fosfat (suda çözünür) veya Fitomenadion (yağda çözünür) tablet (varsa menadiol tercih edilir). Gerekirse Menadiol su içinde eritilebilir.

6 yaş ve üzeri için doz: 10 mg/gün, tek doz.

Antiasitler

Eğer hastanın aldığı pankreatik enzim düzeyi yüksekse ve uyum, diet vb. durumlar gözden geçirildiyse antiasit vermek düşünülebilir:

- Oral ranitidin**:** <1 ay: 2 mg/kg, üç doz (maksimum 3 mg/kg, üç doz)

  1 – 6 ay: 1 mg/kg, üç doz (maksimum 3 mg/kg, üç doz)

  >6 ay: 2-4 mg/kg, iki doz (maksimum 150 mg, iki doz)

Nadir de olsa başağrısına neden olma riski bulunmaktadır.

- Oral omeprazol:

	Günlük doz	**Maksimum günlük doz**
<2.5 kg	7- 1.4mg/kg	3 mg/kg/gün
2.5 – 7 kg	5 mg	3mg/kg/gün (maks 10mg/g)
7-15 kg	10 mg	20 mg/gün
>15 kg	20 mg	40 g/gün

Gerekirse dozlar bölünebilir ve günde iki dozda verilebilir.

Eğer suda çözünen tabletler kullanılacaksa:

- Dozu en yakın 5 mg'a yuvarla (tabletin yarısı).
- Tablet yarıya bölünebilir ama ezilmemeli ya da çiğnenmemeli.
- Tabletin tamamının (veya bir kısmının) dilde eritilmesi sağlanabilir veya su/ meyve suyu/ yoğurt içine katılarak verilebilir.

Alternatif olarak hastalar kapsül formu açıp yarım bardak suyla veya meyve suyu, elma püresi gibi hafif asidik bir besin ile karıştırarak alabilirler. Eğer bu yöntem kullanılacaksa dozlar en yakın 10 mg'a yuvarlanır.

İlacı enteral beslenme tüpü ile vermek için, oral likid veya 10 mL Sodyum Bikarbonat %8.4 (1 mmol Na+/mL) içinde çözünmüş omeprazol kapsül kullanılabilir.

Omeprazol tolere edilemiyorsa – lansoprazol alternatif olarak denenebilir.

Gastroözofageal reflü hastalığı

KF hastalarında oldukça yaygın görülür.

Oral ranitidin ve omeprazol dozları yukarıda özetlenmiştir.

Sodyum aljinat , bikarbonat ve kalsiyum karbonat dozu:

< 4.5 kg: beslenme başına tek doz (maks. 6 doz/gün);

4.5 kg: beslenme başına iki doz (maks. 12 doz/gün).

Gastrik staz için önerilen eritromisin dozu: 3 mg/kg, dört doz, oral

- Aritmiler gibi kardiyak etki riski bulunmaktadır.
- Eş zamanlı olarak QT uzamasını artıran ilaçları alan hastalarda başlangıç EKG'si önerilir.
- Müteakip 6 aylık EKG'ler yalnızca belirgin bir risk altındaki hastalar için yapılmalıdır (örn kardiyovasküler instabilite).

Distal intestinal obstriksiyon sendromu (DİOS)

Tedavide osmotik ajanlar kullanılır. Gerekirse intravenöz olarak sıvı desteği verilmelidir.

Oral Gastrografin

<15 kg : 25 ml, iki doz (75 ml aromalı meyve suyu / su ile birlikte)

15-25 kg: 50 ml, iki doz (150 ml aromalı meyve suyu / su ile birlikte)

>25 kg: 100 ml, iki doz (200 ml aromalı meyve suyu / su ile birlikte)

İlk 24 saat içinde yanıt yoksa semptomlar kötüleşmediği takdirde 3 güne kadar kullanılabilir.

Safralı kusma veya ileus varlığında verilmemelidir.

Rektal Gastrografin: Oral ile aynı dozları kullanın.

< 5yaş: Hacminin 5 katına kadar su ile seyreltilmelidir.

>5 yaş: Hacmin 4 katına kadar su ile seyreltilmelidir.

Oral N-asetilsistein

Tadı kötüdür. 200mg/ml enjeksiyon ağızdan verilebilir ve su, portakal suyu veya kola ile 50mg/ml'lik bir konsantrasyona kadar karıştırılmalıdır. Alternatif olarak 200mg poşetler veya 600mg tabletler mevcuttur.

1 ay – 2 yaş: 0,4 – 3 gr

2 – 6 yaş: 2 – 3 gr

≥7 yaş: 4 – 6 gr

Polietilen Glikol

Safralı kusma varlığında verilmemelidir.

Tedaviye başlamadan en az 2 saat öncesine kadar katı gıda verilmemelidir.

1 litre suya 1 saşe eklenip sulandırılır (Sulandırıldıktan sonra çözelti buzdolabında saklanabilir ve 24 saat içinde kullanılmamışsa atılmalıdır)

Ağızdan veya nazogastrik sonda ile verilebilir. Mide boşalmasını hızlandırmak için ilaç verilmeden 30 dakika önce tek doz domperidon verilebilir.

Aspirasyon riski nedeniyle yatmadan hemen önce uygulanmamalıdır.

Hastalar 4 saat sonra muayene edilmelidir.

Rektumdan tedavi sonrası sıvı geçişi gözlenmediyse 4 saatlik bir tedavi daha verilebilir.

Diyabeti bulunan KF hastalarında oluşabilecek hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır.

- Başlangıç dozu: 10ml/kg/saat, 30 dak ile başlanır ardından 20 ml/kg/saat hızında 30 dakikada devam edilir. İyi tolere edilirse hız 25 ml/kg/saat'e kadar çıkabilir.
- 4 saatte maksimum 100 ml/kg veya 4 litre(hangisi daha küçükse) hacimde sıvı verilebilir.

Gerekirse 4 saatlik tedaviyi tekrarlanabilir.

DİOS'un önlenmesi için oral N-asetilsistein kullanılabilir. Dozu:

< 2 yaş: 100-200 mg 3 doz

2-11 yaş: 200 mg, 3 doz

≥ 12 yaş: 200-400 mg, 3 doz'dur.

Kabızlık

Yeterli sıvı alındığından emin olunmalıdır.

Laktuloz

<1 yaş: 2,5 ml, 2 doz

1-4 yaş: 2,5 -10 ml, 2 doz

>5 yaş: 5-20 ml, iki doz

Yanıta göre doz ayarlanır.

Movicol (etken maddesi polietilen glikol)

Kronik konstipasyonda ve fekal impaksiyonun önlenmesinde kullanılır.

1 -5 yaş: 1 saşe Movicol Pediatrik, tek doz

Günde maksimum 4 saşe

6- 11 yaş: 2 saşe Movicol Pediatrik, tek doz

Günde maksimum 4 saşe

12-17 yaş: İlk 2 hafta günde 1 - 3 Movicol saşe, İdame dozu: Günde 1-2 saşe.

Her Movicol Pediatrik saşe içeriği 1/4 bardak (60-65ml) su ve her Movicol saşe içeriği 1/2 bardak (125ml) su ile karıştırılmalıdır.

Polietilen glikol: uptodate dozu

İnfant, çocuk ve adölesanlarda: 0,2-0,8 gr/kg/gün (1gr/güne kadar başlangıç dozu çıkılabilir, maksimum: 17 gr/gün

Karaciğer hastalığı

Ürsodeoksikolik asit: Önerilen maksimum doz yoktur, ancak yetişkinlerde günde 2-3 kez 500 mg'a kadar doz artırılabilir.

En yaygın yan etki ishal olup, doz azaltmayı gerektirir. Son doz akşam geç saatlerde alınmalıdır.

Antiemetikler

Tigesiklin gibi emetojenik ilaçların yan etkisini önlemek için aşamalı bir yaklaşım gereklidir:

1. aşama: Tedavi öncesinde düzenli Ondansetron 100 mcg/kg (<12 yaş ise maksimum 4 mg; >12 yaş ise 8 mg), üçdozda intravenöz başlanır.

Kabızlığa neden olabilir. Bu nedenle DIOS riski olan hastalarda hidrasyonun yeterli düzeyde yapılmalı gerektiğinde laksatif verilmelidir.

2. aşama: Yukarıdaki tedavi ile bulantı kontrol edilmezse, domperidon : 0.25mg/kg, 3 dozda oral (maksimum 10mg) eklenebilir.

Not: Hem ondansetron hem de domperidon QT aralığını uzatabilir. Bu nedenle QT uzamasına neden olabilecek ilaçları aynı anda alan hastalarda başlangıç EKG'si yapılmalıdır.

3. aşama: Yeterli ondansetron ve domperidon dozlarına rağmen bulantı kontrol altına alınamazsa veya yukarıdaki ilaçlar kontrendikeyse, 1. günde 3 mg/kg (en fazla 125 mg) aprepitant eklenebilir, ardından 2. ve 3. günlerde 2 mg/kg (en fazla 80 mg) eklenebilir. Semptomlar 3. günde yeniden değerlendirilir.



TÜRK TORAKS DERNEĞI
Turan Güneş Bulvarı, Koyunlu Sitesi
No: 175/19 Oran-Çankaya, ANKARA
Tel: (312) 490 40 50
E-posta: toraks@toraks.org.tr
Web: https://www.toraks.org.tr