

KİSTİK FİBROZİS

HAZIRLAYAN: DR. SHAHRİYAR MAHARRAMOV

MODERATÖR: PROF. DR. ESRA UZASLAN

EPİDEMİYOLOJİSİ

- Kistik fibrozis (KF), dünyada beyaz ırkın en sık görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalığı olarak bilinmektedir.
- Hastalığın görülme sıklığı 1/2000-3500 canlı doğumda bir
- Taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmektedir.
- Hastalığın insidansı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir.

KF'in değişik popülasyonlardaki insidansı ve taşıyıcılık oranı

	Görülme sıklığı	Taşıyıcılık oranı
Beyazlar	1/3300	1/29
Hispanikler	1/9000	1/46
Afrikalı Amerikalılar	1/15000	1/60
Asyalı Amerikalılar	1/32000	1/90

KİSTİK FİBROZİSİN GENETİĞİ

- Hastalığın katılım modeli otozomal resesiftir.
- KF geni 7. kromozomun q22-31 bölgesindedir.
- KF geninden 1480 amino asitlik KFTR olarak adlandırılan bir protein sentezlenmektedir.
- KFTR proteini havayolu epiteli, submukozal bezlerde, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme organları gibi bir çok hücre tipinde bulunmaktadır.

KİSTİK FİBROZİSİN GENETİĞİ

KFTR mutasyonları

KFTR geninde günümüze kadar 1604 mutasyon tanımlanmıştır.

KFTR geni üzerinde tanımlanan mutasyonlar 5 ana grupta toplanmıştır.

KFTR geninde tanımlanan mutasyonlar		
Mutasyon Tipi	Sayısı	Sıklığı %
Yanlış anlamlı mutasyon	667	41,58
Çerçeve kayması	258	16,08
Splicing	203	12,66
Anlamsız mutasyon	153	9,54
Küçük delesyon	32	2,00
Büyük delesyon	45	2,81
Promotor	8	0,50
Nükleotid değişiklikleri	236	14,71

KİSTİK FİBROZİSİN GENETİĞİ

- Kistik fibrosizin genetiği üzerine ÷lkemizde yapılan çalışmalar vardır
- Hacettepe Üniversitesi'nde teşhis konulan 604 kistik fibroz hastasının örneklerinde strip assay ve direkt dizileme gibi farklı tekniklerle KFTR gen mutasyonları araştırılmıştır
- Kodlama bölgesi ve ekson/intron sınırlarının doğrudan dizilenmesiyle mutasyon saptama oranı %76.7 bulunmuştur
- İlk kez on varyant tanımlanmıştır
- T788R dışındaki tüm varyantlar patojenik olarak rapor edilmiştir
- Mutasyona dayalı tedaviler için çok düşük frekanslarda meydana gelen KFTR mutasyonlarına sahip hastaların karakterizasyonu gerektiği kanısına varılmıştır

KİSTİK FİBROZİSİN GENETİĞİ

KFTR proteininin kanal aktivitesine göre hastalığın fenotipik ifadesinde farklılıklar görülmektedir

KFTR protein aktivitesinin fenotipik etkisi	
KFTR aktivitesi	Kistik Fibrozisin Fenotipik İfadesi
$\leq\%1$	Klassik KF hastalığı
$\leq\%4,5$	İlerleyici Akciğer hastalığı
$\leq\%5$	Ter testi bulgularında değişiklik
$\leq\%10$	Erkek infertilitesi
$\%10-49$	Bilinen bir anomali yok
$\%50-100$	Bilinen bir anomali yok(asemptomatik taşıyıcı)

KİSTİK FİBROZİSİN GENETİĞİ

- KFTR dizi analizinde en az bir tanımlanamayan mutasyona sahip Türkiye'den 527 hastanın MLPA analizlerini toplanmıştır
- 35 aileden 49 bireyde (%9,2) KFTR geninde heterozigot/homozigot delesyonlar tespit edildi
- İkisi daha önce literatürde bildirilmemiş olan on iki farklı tekli/çoklu ekzon delesyonu gösterildi
- Mutasyonlar daha önce Asya, Avrupa ve Afrika dahil olmak üzere çeşitli bölgelerden hastalarda rapor edilmişti ve Türkiye bunların bir kavşağında yer alıyor
- En sık görülen mutasyon, %60'ı oluşturan ekson 2 delesyonuydu
- Ayrıca ekson 2 delesyonu olan hastalar özellikle kuzey Türkiye kökenliydi
- Bu bulgu, Türkiye'de planlı tarama programlarına öncülük etmek ve şekillendirmek açısından değerlidir
- Araştırma Türkiye'den KFTR ile ilgili bozuklukları olduğundan şüphelenilen hastalar için aday bir sıcak nokta, Türkiye'nin kuzey bölgesini ortaya çıkardı

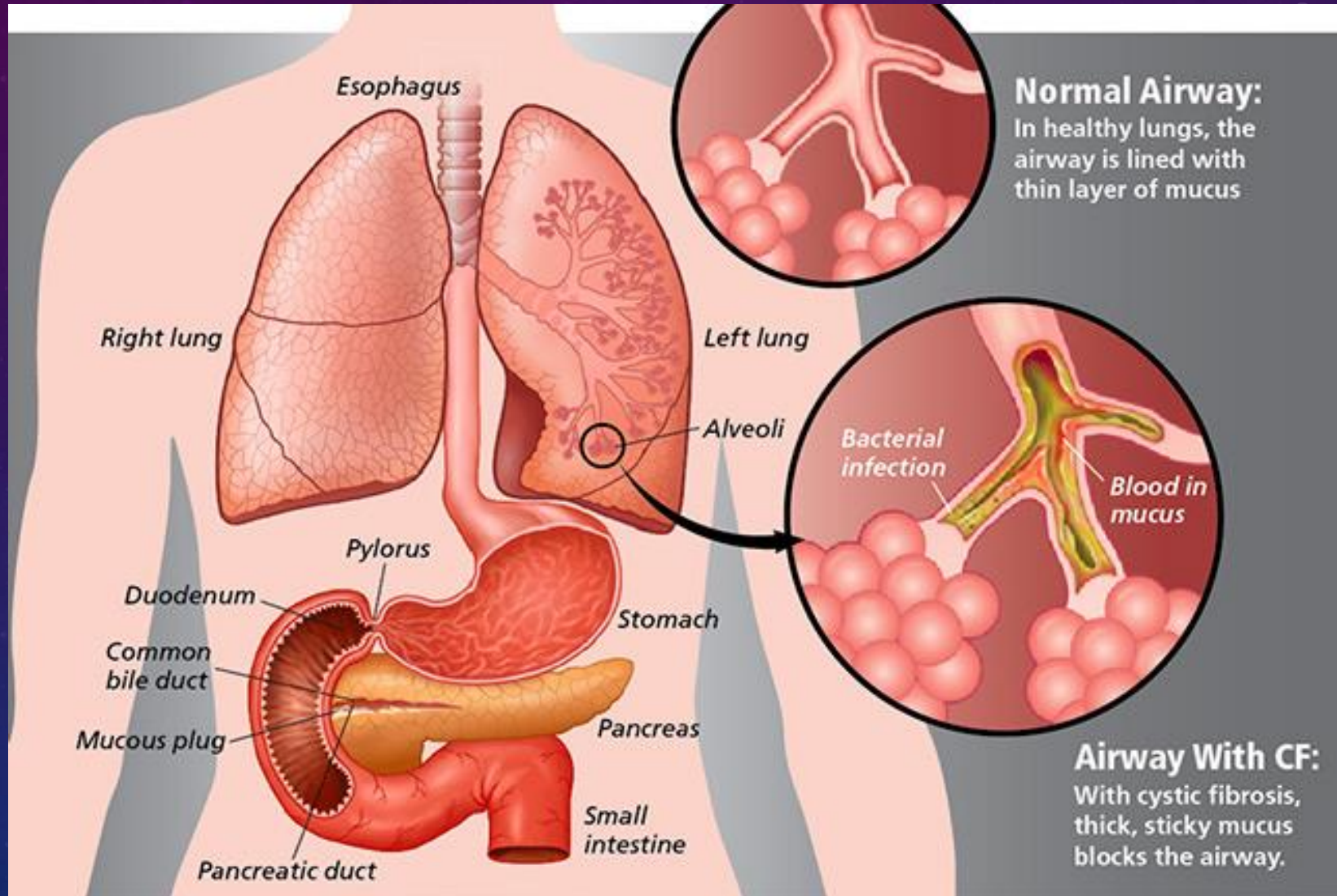
KİSTİK FİBROZİSİN GENETİĞİ

- **I Grup Mutasyonlar:** Dur kodonlarının oluşmasına neden olduklarından kısa KFTR geni sentezine neden olurlar, neticede klor kanal aktivitesi ya çok azdır, yada hiç yoktur.
- **II Grup Mutasyonlar:** KFTR proteininin sentezledikten sonra hücre içindeki trafiğinin bozulmasına neden olur. KFTR proteini membranın apikal yüzeyine ulaşamadığı için klor kanalları oluşmamaktadır.
- **III Grup Mutasyonlar:** KFTR proteininin içindeki trafiğinin aksamasına neden olurlar, KFTR proteinleri hücrenin apikal yüzeyine ulaşabilmektedir.
- **IV Grup Mutasyonlar:** KFTR proteini hücrenin apikal yüzeyine ulaşmakta fakat kanal aktivitesi tam değildir.
- **V Grup Mutasyonlar:** Azalmış KFTR aktivitesine neden olmaktadır.

KİSTİK FİBROZİSİN PATOGENEZİ

- Tüm ekzokrin epitelleri etkileyebilen bir hastalık olan kistik fibrozis, epitel hücresi membranındaki KFTR adlı klor kanalının defekti sonucunda ortaya çıkar.
- KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında klor (Cl) transportunun bozulmasına neden olur.
- Normal anyon akımı için gerekli olan ekzokrin kanallardaki defekt sonucunda yavaşlayan su hareketi mukus dehidratasyonu ve duktuslarda obstrüksiyona yol açar.
- En sık tutulan organ akciğerdir.
- Bronşiyal obstrüksiyon ve staz kronik enfeksiyon, inflamasyon, fibrozis, bronşektazi ve kistik dilatasyona sebep olur

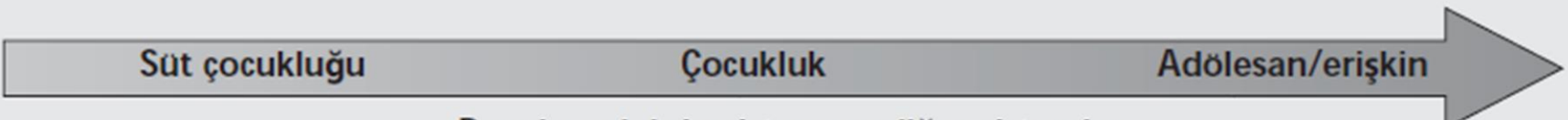
KİSTİK FİBROZİSİN PATOGENEZİ



KİSTİK FİBROZİSİN KLİNİK BULGULARI

- Birden fazla sistemi tutması nedeniyle kistik fibroziste (KF) klinik bulgular heterojendir
- KF geniş klinik bulgulara neden olmakla birlikte yaş gruplarına göre farklı klinik bulgular göstermektedir.
- Akciğer bulguları tüm yaş gruplarında en sık görülen bulgulardır, bunu gastrointerstisinal bulgular izlemektedir.

Şekil 1. KF'in klinik bulgularının başlangıç yaşları

	Üst / Alt Solunum Yolları	
Enfeksiyonlar	Sinüzit	ABPA
Bronşiyal obstrüksiyon / vizing	Nazal polipler ABPA	Hemoptizi Pnömotoraks Solunum yetmezliği Sinüzit, nazal polip, anosmi
	Gastrointestinal Sistem	
Fetal ekojenik bağırsak	DİOS	DİOS
Mekonyum ileusu	İnvajinasyon	İnvajinasyon
Pankreatik yetmezlik	Hepatik steatozis	Hepatik steatozis
Rektal prolapsus	Biliyer fibrozis Rektal prolapsus	Biliyer siroz GİS kanserleri
		
	Renal, endokrin sistem ve diğer sistemler	
Dehidratasyon	Renal taş	Gecikmiş puberte Osteoporoz
Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz	Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz	Renal taş, renal yetmezlik Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu Hipertrofik pulmoner osteoartrit Çomak parmak Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz

KİSTİK FİBROZİSİN KLİNİK BULGULARI

Adölesan ve Erişkin Dönem Klinik Bulgular

Solunum Sistemi:

- Tekrarlayan kronik sinüzit
- Pansinüzit
- Nazal polipler bu yaş grubunda sıktır
- Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, bronşektazi bu dönemde de görülebilmektedir
- Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) olguların %1-15'inde görülür

KİSTİK FİBROZİSİN KLİNİK BULGULARI

Gastrointestinal Sistem:

- İntrahepatik kanalların obstrüksiyonu sonucu gelişen fokal biliyer siroz hastalarının %5'inde görülür ve genellikle 15 yaşdan sonra bulgu verir.
- Biliyer siroz portal hipertansiyon ve özefagus kanamalarına neden ola bilir.
- Primer sklerozan kolanjit diğer bir bulgudur.

KİSTİK FİBROZİSİN KLİNİK BULGULARI

Endokrin sistem:

- KF ilişkili diyabet 25 yaş üzerindeki olgularda %30 oranında görülmektedir.
- Diyabet gelişmemiş olguların %40 oranında glukoz toleransında bozukluk görülebilmektedir.
- Osteopeni çocukluk döneminde başlamakla birlikte adölesan dönemde bulgular verir.
- Vitamin D eksikliği ve sık kortikosteroid kullanımı sonucu osteoporoz görülebilir.

KİSTİK FİBROZİSİN KLİNİK BULGULARI

Ürogenital sistem:

- Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu ve buna bağlı azospermi nedeni ile erkekler önemli oranda infertildir (%90).
- Kadınlarda koyu yapışkan mukus nedeniyle kronik servisit ve fertilite bozuklukları görülebilir.
- Bunların dışında böbrek taşları ve ileri dönemde böbrek yetmezliği görülebilir.

KİSTİK FİBROZİSDE MİKROBİYOLOJİ

- Solunum yolu enfeksiyonları KF olgularında morbidite ve mortaliteden en sık sorumlu olan klinik durum olarak kabul edilmektedir.
- KF'te solunum yollarında kolonizasyona ve enfeksiyona en sık yol açan mikroorganizmalar;
 - ❑ *Staphylococcus aureus*
 - ❑ *Haemophilus influenzae,*
 - ❑ *Pseudomonas aeruginosa*
 - ❑ *Burkholderia cepacia*
- İkinci derecede öneme sahip olanlar ise solunum sinsityal virüs, influenza virüs ve *Aspergillus Fumigatus* olarak sıralana bilir.
- Non-tüberküloz mikobakteriler, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans* bu olgularda son yıllarda gittikçe artan sıklıkta izole edilmekle birlikte, bu mikroorganizmaların patojenik rolleri henüz kesinlik kazanmamıştır.

Kistik Fibrozisli Bir Hastada *Ralstonia pickettii*'ye Bağlı Nekrotizan Pnömoni

- *Ralstonia Pickettii* gram negatif ve oksidaz pozitif aerobik bir basildir.
- *R. pickettii* enfeksiyonları toplumdandiren görölmekte ve neredeyse her zaman komorbid hastalıkları olan hastalarda ortaya çıkmaktadır.
- Bu patojenin kistik fibrozisli hastaların solunum yolu sekresyonlarında da üretilebildiği bildirilmiştir.
- Kistik fibrozisli hastalarda hava yolu hastalığı kötüleştikçe pnömotoraks gibi respiratuar komplikasyonların ortaya çıkma riski artış göstermektedir.

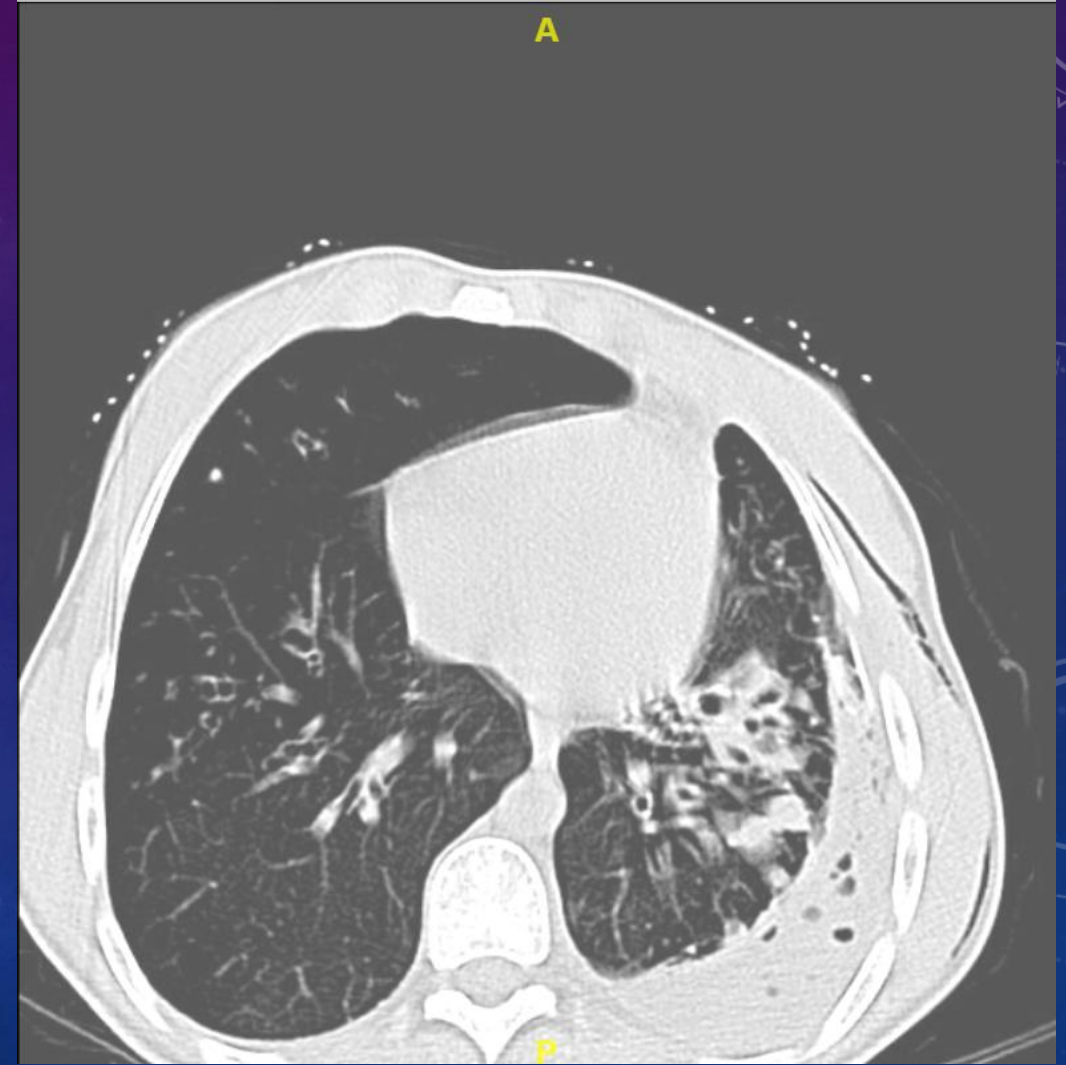
E-poster 2012

Kistik Fibrozisli Bir Hastada *Ralstonia pickettii*'ye Bağlı Nekrotizan Pnömoni: Bir Olgu Nedeniyle;

Ash Görek Dilektaşlı1, Nilüfer Aylin Acet1, Ezgi Demirdöğen Çetinoğlu1, Hüseyin Melek2, Ahmet Ursavaş1, FundaCoşkun1, Ercüment Ege

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Bursa2Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD, Bursa

Kistik Fibrozisli Bir Hastada *Ralstonia pickettii*'ye Bağlı Nekrotizan Pnömoni



KİSTİK FİBROZİSDE MİKROBİYOLOJİ

KF'te mikrobiyal ekolojiye bakıldığında üç nokta dikkati çekmektedir.

- Birinci nokta KF'te farklı türde bakteri, veya bakteri, virüs ve mantarların sıklıkla koenfeksiyon yapması.
- İkinci nokta ise koenfeksiyon yapan bu türlerin birbirlerine karşı sinerjistik ve/veya antagonistik özellikte olmasıdır.
- Üçüncü nokta ise bu patojenlerin KF akciğerlerinde ortaya çıkan seçici baskı ortamında evrimleşmeleri ve bu nedenle bazı farklılık ve avantajlar kazanmalarınıdır.

KİSTİK FİBROZİSDE AKCİĞER ENFEKSİYONU TANISI İÇİN ÖRNEK ALINMASI

- Kistik fibroziste solunum yolu enfeksiyonlarının yoğun tedavisi yaşam süresinin iyileştirilmesindeki en önemli faktörlerden biri olduğundan, enfeksiyonların tanısını koymada güvenilir metodların kullanılması hastaların klinik izleminde oldukça önemlidir

Patojenlerin tanımlanması:

- Uygun antibiyotik tedavisinin verilmesine
- Bakteriyel eradikasyonun
- Klinik yanıtın iyileştirilmesine
- Direnç gelişiminin azaltılmasına olanak sağlar

KİSTİK FİBROZİSDE AKCİĞER ENFEKSİYONU TANISI İÇİN ÖRNEK ALINMASI

Bronkoalveolar lavaj (BAL):

- KF'li küçük çocukların alt solunum yolu enfeksiyonları hakkında veri edinilmesini sağlayan günümüzdeki en güvenilir yöntemdir

Ne zaman yapılır?

- Balgamında organizma saptanmayan ve ampirik antibiyotik tedavisine rağmen klinik durumu düzelmeyen seçilmiş hastalarda
- Balgam çıkaramayan küçük çocuklarda alt solunum yollarından örnek almak için daha uygun bir tekniktir

KİSTİK FİBROZİSDE AKCİĞER ENFEKSİYONU TANISI İÇİN ÖRNEK ALINMASI

BALGAM:

- KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenme dönemleri dışında da, belli aralıklarla solunum yolu kültürlerinin alınması önerilmektedir
- Balgam çıkarabilen 8 yaş ve üzerindeki KF'li hastalarda balgam kültürlerinin alt solunum yolu mikroorganizmalarını doğru olarak yansıttığını kabul edilebilmektedir
- Radhakrishnan ve arkadaşları 6-18 yaşları arasındaki 183 KF'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastaların %45'inin balgam çıkaramadığı saptamışlardır.
- Küçük yaştaki hastalar, pankreas yetmezliği olmayan ve solunum fonksiyon testleri daha iyi olan hastalar daha az oranda balgam çıkarmaktadırlar.

KİSTİK FİBROZİSDE AKCİĞER ENFEKSİYONU TANISI İÇİN ÖRNEK ALINMASI

İndükte balgam:

- Balgam indüksiyonu hipertonic salin solüsyonu ile yapılmaktadır.
- İn hale hipertonic salin verilmesi havayoluna suyun çekilmesini ve sekresyonları sulandırarak daha kolay çıkarılmasını sağlar.
- İndükte balgam KF'li hastalarda alt solunum yolu etkenlerinin saptanma oranlarını da arttırmaktadır.
- Önerilen salin solüsyonu konsantrasyonu %0.9-7 arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda artan konsantrasyonlarda (%3, %4, %5) salin uygulaması önerilmektedir.

KİSTİK FİBROZİSDE AKCİĞER ENFEKSİYONU TANISI İÇİN ÖRNEK ALINMASI

Orofaringeal sürüntü:

- Balgam çıkaramayan küçük hastalarda solunum sekresyonlarından kültür göndermede başlıca invaziv olmayan yöntem orofarinks sürüntü kültürüdür.
- Uyumlu çocuklarda ağız açtırılır ya da dil basacağı yardımı ile ağız açılır.
- Dil basacağı ile dilin arka yarısına basarak dilin posterior farinksten uzaklaşması sağlanır. Pamuk uçlu ekivyon posterior farinkse yerleştirilir ve tonsil plikaları ve posterior faringeal duvardan eş zamanlı sürüntü örneği alınır.

Nazofaringeal aspirat:

- Bu yöntemde enjektöre takılan nazogastrik sonda burun deliğinden geçirilerek inferior turbinat yolu ile nazofarinkse indirilir.
- Öksürme refleksi uyarılan çocuktan enjektör yardımı ile örnek alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilir.

KİSTİK FİBROZİSDE AKCİĞER ENFEKSİYONU TANISI İÇİN ÖRNEK ALINMASI

Pseudomonas antikorları:

- Balgam alınamayan KF'li hastalarda PA serum antikorları ilgi odağı olmuştur.
- PA'ya karşı oluşan antikorlar kültür pozitifleşmeden aylar öncesinden ortaya çıkabilir, PA ile kolonize olan hastalarda antimikrobial tedavi ile titrelerin değişmesi nedeniyle yararlı bir enfeksiyon takip parametresi olabileceği belirtilmiştir.
- PA'ya karşı oluşan antikorlar akut pulmoner alevlenme sırasında farklı yükselme eğilimleri gösterir.
- Enfeksiyon sırasında ilk yükselenler ekzotoksin A ve fosfolipaz C antikorları iken; elastaz ve alkalin proteaz antikor titrelerinin yükselmesi için daha uzun zaman gerekmektedir.

KİSTİK FİBROZİSDE AKCİĞER ENFEKSİYONU TANISI İÇİN ÖRNEK ALINMASI

Moleküler Teknikler:

- Balgamda PA'nın saptanması için kullanılan Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminin duyarlılığı yüksektir.
- Balgamda PA'nın varlığını göstermede PCR yönteminin duyarlılığı %93-100 olarak bulunmuştur.
- Kültürü negatif ve PCR sonucu pozitif olan 10 KF hastasında 5 tanesinde ortalama 4.5 ay sonra kültür pozitifleşmiştir.
- Başka bir çalışmada da PCR'ı pozitif kültürü negatif olan olgular bildirilmiştir.
- PA'nın moleküler tekniklerle saptanması halen yaygın olarak kullanılmamaktadır.

KİSTİK FİBROZİSDE TANI

KF hastaları tipik, atipik KF ya da KFTR ilişkili hastalık fenotipinde olabilir.

Tipik (klassik) KF:

- Bir veya daha fazla KF fenotipik özelliği taşıyan ve ter testi >60 mmol/L olan hastalar klasik (tipik) KF tanısı alırlar.
- Bu hastalarda kronik sinopulmoner enfeksiyonlar, karakteristik nutrisyonel ve gastrointestinal anormallikler, tuz kaybı ve erkeklerde obstrüktif azospermi görülür.
- Hastaların büyük çoğunluğunda klasik KF görülür ve her iki KF Transmembran Regulator (KFTR) geninde KF'e yol açan mutasyon saptanabilir.
- Bu hastalarda pankreatik yetmezlik görülebilir veya pankreas fonksiyonu normal olabilir.
- Hızlı kötüleşme gösteren ağır hastalık görülebileceği gibi hastalık daha hafif bir seyir de izleyebilir.

KİSTİK FİBROZİSDE TANI

Atipik (non-klasik) KF:

- Bu hastalarda da en azından bir KF fenotipik özelliği görülür ancak ter testi normal veya sınırdadır (≤ 40 mmol/L veya 40-60 mmol/L).
- Tanı konabilmesi için her iki KFTR geninde KF'e yol açan mutasyon gösterilmesi veya nazal potansiyel farkı ölçümü ile KFTR disfonksiyonunun kanıtlanması gerekir.
- Çoğu hastada pankreas fonksiyonu yeterlidir ve akciğer hastalığı daha hafiftir.

KFTR ile ilişkili hastalıklar:

- KF tanısı konmayan ancak KFTR mutasyonu taşıma insidansı yüksek olan hastalıklardır.
 - Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
 - Akut veya tekrarlayan pankreatit
 - İzole obstrüktif azospermi
 - Kronik rinosinüzit
 - Yaygın bronşektazi
 - Diffüz panbronşiyolit

KİSTİK FİBROZİSDE TANI

Yenidoğan Tarama Programı:

- Son 10 yılda KF hastalarında en önemli gelişme yenidoğan tarama programının uygulanmasıdır.
- KF yenidoğan tarama testi topuk kanında immunreaktif tripsinojen (IRT) analizine dayanır.
- KF'li yenidoğanlarda IRT değerleri yüksektir ancak sağlıklı yenidoğanlarda da yüksek değerler görülebilir.
- IRT değerleri KF'li bebeklerde bir kaç ay yüksek kalırken yanlış pozitif değerler bir kaç haftada normale döner.
- Yenidoğan taramasının özgüllüğünü arttırmak için doğumda yüksek IRT değerleri saptanan bebeklerde ikinci bir test yapılır ve devam eden IRT yüksekliği olan bebeklerde ter testi yapılır.
- Birçok yenidoğan tarama programı ikinci IRT testi yerine mutasyon analizini kullanmaktadır.
- Her iki gende mutasyon taşıyan bebeklere KF tanısı konulmaktadır (ter testi ile tanı doğrulanabilir).
- Bir mutasyon taşıyan bebeklerde ter testi yapılarak taşıyıcılar hastalardan ayırd edilir.
- Ülkemizde yenidoğan tarama programı uygulanmamaktadır.

TANI KOYDURUCU TESTLER

Ter Testi:

- Ter testi ilk kez 1959'ta tanımlanmıştır ve bugün de tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir
- Standart ter testi (Gibson ve Cooke tekniği) dikkat ve yetenek gerektiren bir test olduğu için uygun merkezlerde uygulanmalıdır
- Ter testi 2 haftadan büyük ve vücut ağırlığı 3 kg üstünde olan, dehidratasyon bulgusu olmayan bebeklere uygulanabilir
- Yaşamın ilk 24 saatinde ter elektrolit düzeyleri geçici olarak yüksektir ve ilk haftadan sonra düzeyler normale düşer
- Sistemik hastalıkları olan, ödemi olan ve kortikosteroid alan hastalarda test yapılması ertelenmelidir

TANI KOYDURUCU TESTLER

➤ **Ter Testi:**

- Altı aylıktan küçük çocuklarda <29 mmol/L ter klor değerleri normal olarak kabul edilir
- 6 aylıktan büyük çocuklarda terdeki klor konsantrasyonunun 60 mmol/L üzerinde olması KF için tanı koydurucudur
 - Bu değer 40 mmol/L altında olması durumunda KF hastalığı düşük olasılıklıdır
 - 40 ve 60 mmol/L arasındaki değerler atipik KF hastalarında görülebilir
- Ter klor düzeyinin 160 mmol/L üzerinde olması fizyolojik değildir ve test tekrarlanmalıdır
- Ter sodyum düzeyi tek başına kullanılmamalıdır
- Ter osmolalite ölçümü de önerilmemektedir
- KF tanısı tek ter testi ile konulmamalıdır
- Eğer mutasyon analizi KF tanısını desteklemiyorsa ter testi tekrarlanmalıdır
- Eğer ter testi sonuçları 40-60 mmol/L ise yine tekrarlanması uygun olur

TANI KOYDURUCU TESTLER

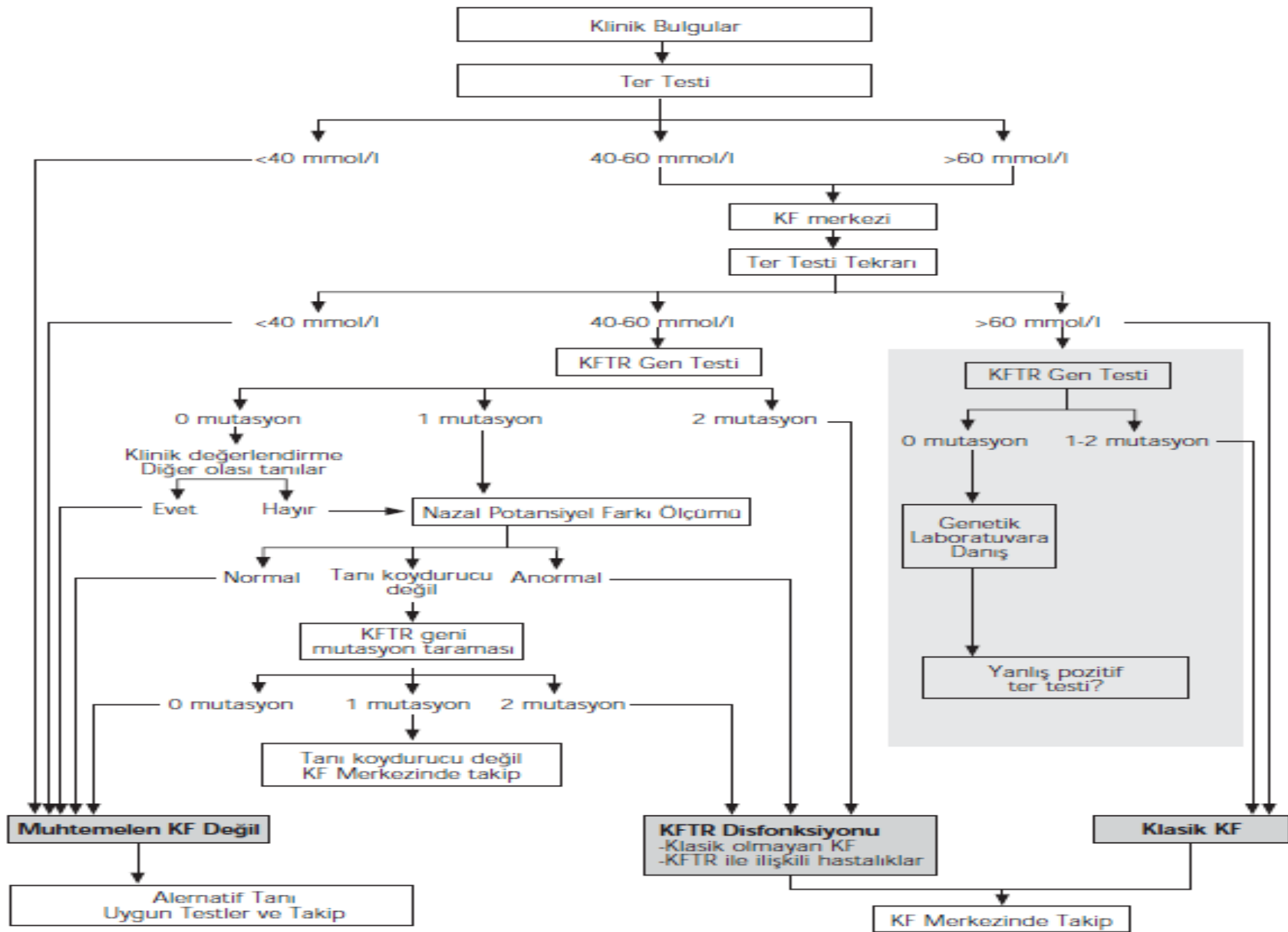
Mutasyon Analizi:

- KFTR mutasyonları farklı topluluklarda sıklık ve dağılım açısından geniş bir dağılım gösterir.
- Az sayıda mutasyon hastalarda %0.1 sıklıkla erişir ancak bazı mutasyonlar bazı topluluklarda daha sık görülür (beyazırkta F508del sıklığı %80'e ulaşabilir).
- KFTR genetik analiz panelinin mutasyon belirleme oranı >95 olmalıdır ancak özellikle toplumumuzda beyaz ırkta görülen mutasyonların düşük sıklıkta olduğu düşünülürse bu orana ulaşmak güçtür.
- Ayrıca birçok farklı teknik birlikte kullanılsa bile KF hastalarının %1-5'inde iki mutasyona uğramış allel gösterilemez.
- Mutasyon saptanamaması hastanın KF olmadığını göstermez, özellikle ülkemizde genetik analizin faydasının sınırlı olduğunun bilinmelidir.
- KF'te fenotip (klinik bulgular) KFTR genotipinden ve diğer genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir.
- Sadece grup I,II ve III mutasyonları taşıyan hastalar, grup IV ve V mutasyonlardan birini taşıyan hastalara göre daha ağır seyreder.
- Ancak KFTR mutasyonlarının beş sınıfta toplanması araştırma açısından faydalı olsa da hastaların prognozunu belirlemede kullanılması yanıltıcıdır.

TANI KOYDURUCU TESTLER

Kistik Fibrozisde Nazal Potansiyel Farkının Ölçülmesi

- Burun mukozasından “transepitelyal potansiyel farkı”nın ölçülmesi, kistik fibrozis transmembran regülatör” (KFTR) proteinin aktivitesinin değerlendirildiği elektrofizyolojik bir testtir.
- NPF, terde elektrolitlerin ölçümü gibi KFTR işlevlerinin biyolojik bir göstergesi olması nedeniyle KF için bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir.
- KF’ye özgü gastrointestinal veya pulmoner semptomların daha az, özellikle de ter testi sonuçlarının normal veya sınırda olduğu atipik KF vakalarında başvurulan yardımcı bir testtir.



KİSTİK FİBROZİSDE AKUT PULMONER ALEVLENME

Akut Pulmoner Alevlenme Bulguları

- Balgam miktarında artış, renginde değişiklik
- Öksürükte artış
- Dispne de artış
- Yeni gelişen veya artmış hemoptizi
- Halsizlik, düşkünlük
- Yüksek ateş
- İştahsızlık, kilo kaybı
- Akciğer FM bulgularında değişiklik
- Pulmoner fonksiyonlarda en az %10 değişiklik
- Akciğer enfeksiyonunu düşündüren yeni radyolojik bulgular

KİSTİK FİBROZİSDE AKUT PULMONER ALEVLENME TEDAVİSİ

KF'li hastaların akut pulmoner alevlenme tedavisinde bazı genel ilkeler göz önünde tutulur:

1. Antibiyotikler metabolizmalarının farklı olması nedeni ile yüksek dozda verilir.
2. Direnç gelişimini önlemek için genellikle kombine tedaviler tercih edilir.
3. Akut pulmoner alevlenme tedavisi 2-3 haftadır.
4. Antibiyotikler oral, parenteral ve bazen inhalasyon yolu ile verilebilir

KİSTİK FİBROZİSDE AKUT PULMONER ALEVLENME TEDAVİSİ

Erken Eradikasyon Tedavisi

- KF'li hastalarda saptanan etken mikroorganizmaların solunum yollarında kalıcılığı söz konusu olabileceğinden, kronik kolonizasyonu önlemek için etken saptanır saptanmaz eradikasyonu önemlidir.
- Bu özellikle psödomonas gibi kolonize olan etkenlerin kronik kolonizasyon bağlama süresini erteleyen önemli bir yaklaşımdır.
- Danimarka'da KF'li hastalarda yapılan bir çalışmada psödomonas ilk saptandığında uygulanan etkin antibiyotik tedavisi ile psödomonas kronik kolonizasyonu bağlama zamanı %78 oranda 3.5 yıl geciktirilebilmiştir.
- Birbirlerine üstünlükleri gösterilmemekle birlikte, çeşitli kliniklerde bu amaçla değişik kombinasyonlarda antibiyotik tedavileri kullanılmaktadır.
- Bu tedaviler oral, inhale ve parenteral antibiyotikleri içermektedir.
- Bu tedavilerin uygulanan vakalarda %75-100 etkili olduğunu göstermiştir.

KİSTİK FİBROZİSDE AKUT PULMONER ALEVLENME TEDAVİSİ

- Danimarka'da 1989'dan beri uygulanan ve "Kopenhag protokolu" olarak bilinen tedavi yaklaşımında inhale kolistin ve oral siprofloksasin ile 3 basamaklı bir tedavi rejimi uygulanmaktaydı.
- Giderek doz ve sürelerin artırıldığı bu rejim 1996 yılından sonra tüm hastalarda 3. basamakta önerilen; 3 ay süre ile inhale kolistin (2 milyon ünite, 3 kez/gün) + oral siprofloksasin (10-2 mg/kg/gün, 2 doza bölünmüş) uygulanmaktadır
- Bu tedavi ile Danimarka grubunun 15 yıllık sonuçlarını değerlendirdiği bir çalışmada intermitan psödomonas üremesi olan KF'li hastalarda kronik PA kolonizasyonun %80 oranında 15 yaşa kadar önlenbildiği gösterilmiştir.

KİSTİK FİBROZİSDE AKUT PULMONER ALEVLENME TEDAVİSİ

- Günde 2 kez uygulanan 300 mg nebulize tobramisin il psödomonas saptanmasında, 28 gün veya 56 gün uygulanmasının karşılaştırıldığı ELITE (Early Inhaled Tobramycin for Eradication) çalışmasındaki veriler; her iki gruptaki hastaların sırasıyla %93 ve %92'sinde tedaviden bir ay sonra psödomonas saptanmadığı; tedavi sonrası izlemde bu oranın %66 ve %69 olduğu gösterilmiştir.
- Bu çalışma sonucunda KF'li hastaların erken psödomonas enfeksiyonunda 28 gün inhale tobramisin ile tedavi edilmelerinin etkin olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.
- Erken eradikasyonda 2-3 hafta süre ile intravenöz betalaktam+aminoglikozid tedavisi; bu tedavi sonrası 2-3 ay süre ile inhale tobramisin/kolistin ve/veya siprofloksasin tedavisi kullanan bir diğer tedavi yaklaşımıdır.

KİSTİK FİBROZİSDE AKUT PULMONER ALEVLENME TEDAVİSİ

- KF'te ağır akciğer bulguları olan hastaların daha çok akut pulmoner alevlenme geçirdikleri bilinmektedir.
- Hastanın bulgularına göre oral, parenteral ve bazen inhalasyon yolu ile de antibiyotik kullanılabilir
- Tedavi ile her zaman mikroorganizmayı eradike etmek mümkün olmayabilir; ancak amaç hastanın klinik bulgularda ve solunum fonksiyon testlerinde düzelme sağlamaktır.
- Antibiyotiklerin yanında göğüs fizyoterapisini ve mukolitik tedaviyi arttırmak ve gerekirse bronkodilatör tedaviler bu dönemde yardımcı olarak kullanılır.

Tablo 1. KF'te etken bakteriye göre seçilecek antibiyotik tedavisi ve dozları

Bakteri	Antibiyotik	Çocuk dozu (Günlük)	Erişkin dozu (Günlük)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sefazolin	120 mg/kg, 3 dozda İV	3 gr, 3 dozda İV
	Flukloksasilin*	100-200 mg/kg 3-4 dozda PO, İV	8-12 gr, 3-4 dozda PO, İV
	Nafsilin*	100-200 mg/kg 4 dozda, İV	8 gr, 4 dozda İV
	Fusidik asit	25-50 mg/kg 2-3 dozda PO	1.5-3gr / 3-4 dozda PO
	Klindamisin	20-40 mg/kg, 2-4 dozda PO, İV	1.2-2.4gr, 2-4 dozda PO, İV
MRSA	Vankomisin	40mg/kg 2-4 dozda İV	2 gr, 2-3 dozda İV
	Linezolid	10 mg/kg (5 yaş altında), 20 mg/kg 5 yaş üzerinde 2 dozda PO, İV	1200 mg, 2 dozda PO, İV
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoksisilin	50-100 mg/kg, 3 dozda PO	1500 mg, 3 dozda PO
	Amoksisilin-klavulanik asit	50-100 mg/kg, 3 dozda PO	1500 mg, 3 dozda PO
	Sefuroksim aksetil	20-30 mg/kg, 2 dozda PO	1000 mg, 2 dozda PO
	Azitromisin	10 mg/kg, tek doz PO	500 mg, 1 dozda PO
	Klaritromisin	15 mg/kg, 2 doz PO, İV	1000 mg, 2 dozda PO
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Seftazidim	150-200 mg/kg 3 dozda İV	6-9 gr, 4-6 dozda İV
	Piperasilin	400 mg/kg 4 dozda İV	12 gr, 4-6 dozda İV
	İmipenem	50-100 mg/kg 4 dozda İV	2-4 gr, 4 dozda İV
	Meropenem	60-120 mg/kg 3 dozda İV	3-6 gr, 3 dozda İV
	Aztreonam	150 mg/kg 3 dozda İV	6 gr, 3 dozda İV
	Tobramisin	10 mg/kg 1-3 dozda İV	9-12 mg/kg, 3 dozda İV
	Amikasin	20-30 mg/kg 3 dozda İV	15 mg/kg, 3 dozda İV
	Siprofloksasin	20-30 mg/kg 12 saatte bir PO, İV	800 mg, 2 dozda İV 1000-1500 mg, 2 dozda PO
	Sefepim	100-150 mg/kg, 2-3 dozda İV	4-6 gr, 2-3 dozda İV

<i>Burkholderia cepacia</i>	Meropenem	120 mg/kg, 3 dozda IV	3-6 gr, 3 dozda IV
	Minosiklin**	4 mg/kg; 2 dozda PO, IV	200 mg, 2 dozda PO, IV
	Amikasin	20-30 mg/kg 3 dozda IV	15-22.5 mg/kg, 3 dozda IV
	Seftazidim	150-200 mg/kg 3 dozda IV	6 gr, 3 dozda IV
	Kloramfenikol TM/ SMX	60-80 mg/kg 4 dozda IV 10-20 mg/kg trimetopim komponenti 2 dozda PO, IV	60-80 mg/kg, 4 dozda IV 8-10 mg/kg, trimetopim komponenti, 2 dozda po, IV
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TM/ SMX	10-20 mg/kg trimetopim komponenti 2 dozda PO, IV	8-10 mg/kg, trimetopim komponenti, 2 dozda po, IV
	Aztreonam	150-250 mg/kg 3 dozda IV	6 gr, 3 dozda IV
	Tikarsilin/klavulanat	200-300 mg/kg, 4-6 dozda IV	12 gr, 4 dozda IV
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	Kloramfenikol	60-80 mg/kg 4 dozda IV	60-80 mg/kg 4 dozda IV
	Minosiklin*	4 mg/kg; 2 dozda PO, IV	200 mg, 2 dozda PO, IV
	Siprofloksasin	20-30 mg/kg 2 dozda PO, IV	800 mg, 2 dozda IV
	TM SMX	8-10 mg/kg trimetopim komponenti 2 dozda PO, IV	1000-1500 mg, 2 dozda PO 8-10 mg/kg, trimetopim komponenti, 2 dozda PO, IV
	İmipenem	50-100 mg/kg 4 dozda IV	2-4 gr, 4 dozda IV
	Meropenem	60-120 mg/kg 3 dozda IV	3-6 gr, 3 dozda IV

*Ülkemizde bulunmamaktadır **8 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz

Tablo 2. KF'te kullanılan inhale antibiyotikler ve günlük dozları

Antibiyotik	Doz
Tobramisin	Koruyucusuz (TOBI) [®] 2X 300 mg IV formu 2X80-160mg Kronik kolonizasyon tedavisinde 1 ay verip, 1 ay ara verilerek yapılan 6 aylık tedavi 1 kürdür
Gentamisin	IV formu <5 yaş, 2X40 mg 5-10 yaş, 2X 80mg >10 yaş, 2X160 mg
Kolistin	2-3 X 1-3 milyon Ünite 2 yaş < çocuklar için; 2X 500.000-1 milyon Ünite 2 yaş > çocuklar, erişkinler 2X1-2 milyon Ünite

Tablo 3. Nontüberküloz mikobakterilerin enfeksiyonlarında kullanılacak ilaçlar ve dozları

NTM tipi	Antitüberküloz	Çocuk dozu (günlük)	Erişkin dozu (günlük)
MAC	Klaritromisin	15 mg/kg, 2 dozda PO	1000 mg, 2 dozda PO
	Azitromisin	10 mg/kg, tek dozda PO	500 mg, tek dozda PO
	Rifampisin	10 mg/kg, tek dozda PO	<50 kg 450 mg, tek dozda PO >50kg 600 mg, tek dozda PO
	Ethambutol	15 mg/kg, tek dozda PO	15mg/kg, tek dozda PO, maks 1.5 gr
<i>M. abscessus</i>	Amikasin	20-30 mg/kg, 3 dozda iv	15 mg/kg, 2 dozda, iv
	Meropenem	120 mg/kg, 3 dozda iv	6 gr, 3 dozda iv
	Sefoksitin	160 mg/kg, 4 dozda iv	8-12 gr, 4 dozda iv
	Klaritromisin	15 mg/kg, 2 dozda PO	1000 mg, 2 dozda PO

KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK KOLONİZASYON TEDAVİSİ VE İNHALER ANTİBİYOTİKLER

Kistik fibrozis (KF) hastalarının akciğerlerindeki kronik *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve Metisillin dirençli *S. Aureus* (MRSA) kolonizasyonlarının erken ve yoğun antibiyotik tedavisi ile akciğer hasarının azaldığı ve beklenen yaşam süresinin arttığı kesin olarak gösterilmiştir.

Kronik P.Aeruginosa Kolonizasyonu Tedavisi:

- “Kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu” son altı ay içinde ardarda alınan ve aralarında en az bir ay süre bulunan üç kültürde *P. aeruginosa* üremesi olması olarak tanımlanır.
- KF’li bebeklerde % 15-20, çocuklarda %30-40, adolesanlarda %60, yetişkinlerde %80 oranında *P. Aeruginosa* ile kronik kolonizasyon gelişir.
- Beş yaştan önce *P. aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalarda 8-13 yaş arasında ölüm riski 2 veya 3 kat artmış olarak bildirilmiştir.

KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK KOLONİZASYON TEDAVİSİ VE İNHALER ANTİBİYOTİKLER

Kronik P.Aeruginosa Kolonizasyonu Tedavisi:

KF'te kronik P. aeruginosa kolonizasyonunda kronik enfeksiyonun supresyonu için aerosolize antibiyotikler inhalasyon yoluyla tobramisin inhalasyon solüsyonu (TİS) ve kolistin kullanılmaktadır.

- **TİS:** 12 saat arayla 300 mg dozunda nebulizatörle uygulanır.
- Bu tedavi 28 gün boyunca verilir, ardından 28 gün ilaç kullanılmaz; daha sonra bu şekilde tekrar edilir.
- **Kolistin:** 1 ay-2 yaş arasındaki hastalarda 12 saatte bir 500,000-1 milyon ünite, 2 yaş üstündeki hastalarda 12 saatte bir 1-2 milyon ünite nebulizasyon yoluyla uygulanabilir.

KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK KOLONİZASYON TEDAVİSİ VE İNHALER ANTİBİYOTİKLER

Kronik P.Aeruginosa Kolonizasyonu Tedavisi:

- **Makrolit:** P. aeruginosa ile kronik kolonize olan hastalarda solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve akut pulmoner alevlenmeleri azaltmak amacıyla oral makrolit tedavisi uygulanabilir. Makrolit antibiyotiklerin P. aeruginosa'ya karşı bakterisidal ve bakteristatik özelliği bildirilmemiştir. Ancak antiinflamatuvar ve “quorum sensing”i (hücreler arası iletişim) kısıtlayarak P. aeruginosa'nın patojenitesini ve biyofilm oluşumunu sınırlama özellikleri mevcuttur.
- Enfeksiyon durumundan bağımsız olarak, konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen tüm KF hastalarında da 6 ay süresince oral azitromisin denenebilir.
- Bu amaçlarla kullanılacak oral azitromisinin dozu: 15 kg altındakilere 10 mg/kg, 40 kg altındakilere 250 mg, 40 kg üzerindekiilere 500 mg tek doz, haftada 3 kez olmalıdır.

KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK KOLONİZASYON TEDAVİSİ VE İNHALER ANTİBİYOTİKLER

Kronik S.Auerus Kolonizasyonu Tedavisi:

- Kronik S. aureus kolonizasyonu ile ilgili olarak uzun süreli antibiyotik tedavisi denenmiş fakat P. Aeruginosa ortaya çıkma hızını artırdığı için rutin olarak kullanılması önerilmemiştir.
- Kronik MRSA kolonizasyonu olan hastada 50 kg'nın altına 450 mg, 50kg üstü 600mg/gün rifampisin, 250-500mg sodyum fusidat 6 ay süreyle verilerek, tedavi sonrası 6 ayda MRSA üremediği gösterilmiş ve kronik kolonizasyonda denenebileceği düşünülmüştür.

KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK KOLONİZASYON TEDAVİSİ VE İNHALER ANTİBİYOTİKLER

Yeni inhale antibiyotikler:

- Bazı hastaların inhalasyon tedavisini iyi tolere etmeleri nedeniyle son zamanlarda KF’te yeni inhalasyon antibiyotikleri ortaya çıkmıştır.
- Azitromisin, lipozomal siprofloksasin, levofloksasin, lipozomal amikasin ve toz siprofloksasin, kronik Pseudomonas kolonizasyonunda denenmiş inhaler antibiyotiklerdir.
- Bunlardan Azitromisin Faz IV aşamasında, diğerleri ise Faz II aşamasındadır.

KİSTİK FİBROZİSTE PSEUDOMONAS AERUGINOSA'YI YOK ETMEK İÇİN ANTİBİYOTİK STRATEJİLERİ

- Erken enfeksiyonu tedavi eden iki küçük çalışma (38 kişi), iki ay süreyle inhale antibiyotiklerin hiç tedavi görmemekten daha iyi olduğunu ve çoğu insanda Pseudomonas aeruginosa'yı ortadan kaldırdığını gösterdi. Bu denemelerden biri daha uzun süre rapor edildi ve bu etkinin 12 aya kadar sürebileceğini öne sürdü
- İki yıl süren başka bir küçük araştırma (26 kişi), Pseudomonas aeruginosa'yı ortadan kaldırmak için inhale ve oral antibiyotiklerin bir kombinasyonu ile erken enfeksiyonu tedavi etmenin hiç tedavi görmemekten daha iyi olduğunu gösterdi
- 28 günlük inhalasyon için nebulize tobramisin solüsyonunu (88 kişi) 56 gün ile karşılaştıran bir deneme, her ikisinin de eşit derecede tolere edildiğini ve Pseudomonas aeruginosa'yı ortadan kaldırmada başarılı olduğunu gösterdi
- Biri 223 kişiyle olmak üzere, oral veya inhale antibiyotiklerin (veya her ikisinin kombinasyonlarının) dört doğrudan karşılaştırması, farklı antibiyotik kombinasyonları arasında bir fark bulamadı

KİSTİK FİBROZİSTE PSEUDOMONAS AERUGINOSA'YI YOK ETMEK İÇİN ANTİBİYOTİK STRATEJİLERİ

- 306 çocukta (12 yaşına kadar) yapılan yakın tarihli bir araştırma, düzenli bir inhale tobramisin döngüsünü (oral siprofloksasin veya plasebo ile) yalnızca bir çocuğun Pseudomonas aeruginosa ile enfekte olduğu gösterildiğinde tedaviyle karşılaştırdı ve çocuklara verildiğinde düzenli bir inhale tobramisin döngüsü (oral siprofloksasin veya plasebo ile), daha azı balgamlarından Pseudomonas aeruginosa üretti
- Deneme raporu yaşa göre bir düzeltme yaptı ve gruplar arasında örneklerden Pseudomonas aeruginosa'nın üreme sayısında herhangi bir farklılık göstermedi ve çocukların bir sonraki göğüs enfeksiyonu geçirmelerine kadar geçen sürenin uzunluğunda herhangi bir farklılık göstermedi

KİSTİK FİBROZİSTE ANTİBİYOTİKLERİN GENEL KULLANIM İLKELERİ

Kistik Fibroziste antibiyotikler dört genel endikasyonla verilir.

- Belirli bir mikroorganizma ile enfeksiyonu önlemek
 - Enfeksiyonun erken aşamasında mikroorganizmaları ortadan kaldırmak
 - Akciğer akut alevlenmeyi tedavi etmek
 - Havayollarında kronik olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılamak
- ❑ **Antibiyotik tedavisi genellikle solunum yolu kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın kültür ve antibiyotik duyarlılığı sonuçlarına dayanılarak verilir.**

KİSTİK FİBROZİSTE İNHALASYON TEDAVİSİ

KF'te inhaler tedavi:

- Solunum yolu obstrüksiyonunun düzeltilmesi,
- Mukus klirensinin düzenlenmesi,
- Bronşial ağacın mikrobiyal yükünün azaltılması ve
- Kronik Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonunda antibiyotik tedavisi amacı ile kullanılmaktadır.

İlaçlar inhalasyon yolu ile üç şekilde verilebilir.

- Nebülizerler
- Ölçü doz inhalerler
- Kuru toz inhalerler

KİSTİK FİBROZİSTE İNHALASYON TEDAVİSİ

- Nebülizerler sıvı haldeki ilacı ince partiküller haline getirip bir maske veya ağızlık yardımıyla solunum yollarına ulaşmasını sağlar.
- Nebülizasyon tedavisinin en önemli avantajları, ilaç sistemik dolaşıma verilmediği için, ilacın dozunun daha düşük, yan etkilerinin daha az, etkinliğinin başlama süresinin daha kısa ve tedavi edici indekslerinin yüksek olmasıdır
- Ultrasonik ve Jet nebülizer olmak üzere iki tipi vardır.

İdeal nebülizerin özellikleri:

- Yüksek ilaç çıkışı olmalı
- Nebülizasyon zamanı kısa ve solunabilir, partikül oranı fazla olmalı
- Sağlam olup kolay kurulabilmeli
- Kolay temizlenmeli ve taşınmalı
- İlacına uygun olmalıdır

KİSTİK FİBROZİSTE İNHALASYON TEDAVİSİ

Ölçü Doz İnhaler:

- Her püskürtmede belirli dozda ilaç verir ve
- Püskürtme itici gazlar (kloroflorokarbon veya freon gazı) aracılığıyla sağlanır.
- Büyük (ağız parçalı) ya da küçük hacimli (maskeli) ara cihazlar (spacer) çocuklarda ÖDİ kullanımında koordinasyon sorununu ortadan kaldırır,
- Tedavi etkinliğini artırır ve yan etki insidansını azaltır.

KİSTİK FİBROZİSTE İNHALASYON TEDAVİSİ

Kuru Toz İnhaler:

- ÖDİ'lerden farklı olarak itici gaz içermezler
- Her bir doz sabit miktarda ilaç içerir
- Turbuhaler, diskhaler, diskus easyhaler ve aerolizer şeklindeki
- KTİ'ler ülkemizde de yaygın olarak kullanılmaktadır
- Altı yaşından küçük çocuklar ve yaşı büyük olmasına rağmen solunum eforu yetersiz olan çocuklar, KTİ kullanamazlar.

KİSTİK FİBROZİSTE MUKOLİTİK TEDAVİ

Dornaz Alfa:

- Dornaz alfa (Rekombinan insan DNaz), human DNaz I enziminin rekombinant formudur
- Bu ilaç, KF hastalarının mukusundaki nekroza uğramış nötrofillerden açığa çıkan çok miktardaki serbest DNA'yı yıkmak ve böylece solunum yolu sekresyonlarının viskoelastisitesini azaltmak, mukusun klirensini artırmak ve solunum yolu enfeksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltmak yoluyla akciğer fonksiyonlarını korumak ya da iyileştirmek amacıyla geliştirilmiştir.
- Günlük dozu 2.5 mg'dır ve sadece özel jet nebulizatörlerle kullanılmalıdır.
- Erken dönemde başlanması, hastaların beslenme durumlarını düzelterek solunum fonksiyonlarını düzelttiği, akut pulmoner alevlenme sayılarını azalttığı gösterilmiştir.
- Dornaz alfa tedavisi ile FEV1'de hızlı düzelmeye ile beraber, solunum fonksiyonlarında kötüleşme hızının azaldığı gösterilmiştir

KİSTİK FİBROZİSTE MUKOLİTİK TEDAVİ

Hipertonik Salin:

- Hipertonik salin (HS), solunum yolu yüzey sıvının hidrasyonunu artırarak mukosilier klirensi artırması amacıyla geliştirilmiştir.
- Sadece balgam indüksiyonu için %3'lük, fizyoterapiye yardımcı olarak ise %6-7'lik salin kullanılır.
- Günde 2 kez 4-5 ml/doz kullanılır .
- Uygulandıktan sonra fizyoterapi yapılmalıdır.
- Bronkokonstrüksiyona yol açabileceği için, birçok merkezde, HS öncesi hastalara rutin olarak bronkodilatör verilmesi önerilmektedir

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİ

Oral nonsteroid antiinflatuar ilaçlar:

- KF'te oral nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID) ile ilgili olarak randomize plasebo kontrollü 3 önemli çalışma mevcuttur.
- Konstan ve arkadaşlarının 4 yıllık bir sürede KF'li 85 hasta üzerinde yaptığı çalışmada günde iki kez verilen oral ibuprofenin plasebo ile karşılaştırıldığında FEV1'deki düşüşte yavaşlama sağladığı gösterilmiştir.
- Uzun süreli ibuprofen kullanılabilir ancak rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur.

İnhale Steroidler:

- KF'te inhale kortikosteroidlerin (IKS) kullanımını değerlendiren, 4-53 yaş arası 388 hastayı içeren 7 çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların hiçbirinde IKS'lerin FEV1 ya da FVC ile belirlenen akciğer fonksiyonları ya da alevlenme üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir.

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİ

Oral Steroidler:

- Toplam 354 KF'li çocukta sistemik steroidlerin etkinliğini değerlendiren 3 randomize çalışma mevcuttur.
- Tüm çalışmalarda steroid gün aşırı olarak kullanılmıştır. Tedavi süreleri (3 hafta -4 yıl) ve hastaların yaş aralığı farklılık göstermekle birlikte oral steroid tedavisi ile akciğer fonksiyon testlerinde iki çalışmada anlamlı, bir çalışmada da hafif düzelme saptanmıştır.
- Bununla birlikte oral steroid kullanan hastalarda glukoz metabolizması bozuklukları, katarakt, lineer büyümede gerilik ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu sıklığında artma gibi yan etkilerin ortaya çıktığı görülmüştür.
- KF akut pulmoner alevlenme tedavisinde de steroidlerin faydalı olduğuna ilişkin yeterli veri yoktur bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.

KİSTİK FİBROZİS VE ALERJİK BRONKOPULMONER ASPERGİLLOZİS

Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA):

- Astım ve kistik fibrozis (KF) hastalarında görülen, *Aspergillus fumigatus* antijenlerine karşı yoğun alerjik yanıt ile karakterize olan ve akciğer parankimine fungal invazyonun olmadığı bir durumdur.
- Hastalığın prevalansı %2-8
- *S. aureus* ve *P.aeruginosa*'nın erken eradikasyonu, *S. maltophilia* kolonizasyon varlığı ve ileri yaş ABPA gelişim riskini arttıran faktörlerdir.

KİSTİK FİBROZİS VE ALERJİK BRONKOPULMONER ASPERGİLLOZİS

Tanı:

- Başka bir nedenle açıklanamayan akut veya subakut klinik kötüleşme
- Sistemik steroid almayan bir hastada serum total IgE düzeyinin >1000 IU/mL
- Sistemik antihistaminik tedavi almayan hastada Aspergillus cilt prik testi pozitifliği veya serumda *A. fumigatus*'a spesifik IgE antikor varlığı
- Serumda *A. fumigatus* presipitan antikor veya *A. fumigatus* spesifik IgG antikor varlığı
- Standart fizyoterapi yada antibiyotik tedavileriyle düzelmeyen akciğer grafi ya da tomografisinde yeni saptanan infiltrasyon, mukus plakları ya da bronşektaziler.

KİSTİK FİBROZİS VE ALERJİK BRONKOPULMONER ASPERGİLLOZİS

Tedavi:

- ABPA tedavisinin, akciğer dokusuna hasar veren inflamasyonun sistemik kortikosteroid tedavisi ile söndürülmesi ve antifungal tedavi ile fungal antijen yükünün azaltılmasından oluşur.
- ABPA tanı anında ve alevlenmesinde oral prednizolon tedavisi 0.5-2 mg/kg/gün (maksimum günlük doz 60 mg) başlanır, 1-2 hafta sonra semptomların durumu, spirometri değerleri, radyografi ve serum IgE düzeylerine bakılarak doz azaltılır. IgE düzeyinde %30-50 oranında azalma anlamlıdır. Üçüncü ayın sonunda tedavi kesilebilir.
- Kortikosteroid tedavisine cevap zayıfsa, relaps olduysa ya da yan etkiler geliştirse antifungal ilaçlardan itrakonazol 5 mg/kg/gün tek dozda kullanılır. Maksimum dozu 400 mg/gündür, tedavi süresi 3-6 ay olmalıdır.
- Itrakonazol kullanılması steroid kullanım ihtiyacını ve süresini azaltmaktadır.
- KF'li hastalarda ilacın absorpsiyonunda problem olabilir, bu durumda oral vorikonazol tedavisine geçilebilir.

KİSTİK FİBROZİSDE HEMOPTİZİ

Hemoptizi, KF'li hastalarda sık görülebilen bir komplikasyonudur ve genellikle havayolu duvarının enfeksiyonlar nedeniyle harabiyete uğraması sonucu ortaya çıkar.

Hemoptizi sınıflanması:

- Hafif şiddette hemoptizi: Balgamda çizgi şeklinde kan varlığı
- Orta şiddette Hemoptizi: 24 saatte 250 ml'den az kanama olması
- Ağır şiddette Hemoptizi: 24 saatte 250 ml'den fazla kanama ya da 3-7 günlük süre içinde 24 saatte 100 ml olması

KİSTİK FİBROZİSDE HEMOPTİZİ

Tedavi:

- Hafif hemoptizi ise: alevlenmeye eşlik ettiği düşünülüyorsa uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.
- Orta hemoptizi ise: hastaneye yatırılmalı, koagulasyon testler yapılmalı, gerekirse oksijen tedavisi ve medikal tedavi uygulanır
- Ağır hemoptizi ise: hastaneye yatırılmalı, oksijen verilmeli, vazopressin veya terlipressin kullanılmalı, tranexamic asit uygulanmalı, kanama devam ederse bronşiyal embolizasyon planlanmalıdır.

KİSTİK FİBROZİSTE PNÖMOTORAKS

- Spontan pnömotoraks KF'in sık görülen bir komplikasyondur.
- Ortalama yıllık spontan pnömotoraks insidansı %0.64



ağır obstrüktif havayolu hastalığı

distal havayollarının yoğun sekresyonlarla tıkanması

alveollerin içinde hava hapsi

Alveoler basınç interstisyel basınçtan daha fazla

hava interstisyuma doğru hareket etmekte ve hilusa geçmekte (pnömomediasten), takiben de mediastende parietal plevradaki yırtılmalardan dolayı pnömotoraks gelişmektedir.

KİSTİK FİBROZİSTE PNÖMOTORAKS

Kistik Fibroziste pnömotoraks riskini artıran faktörler

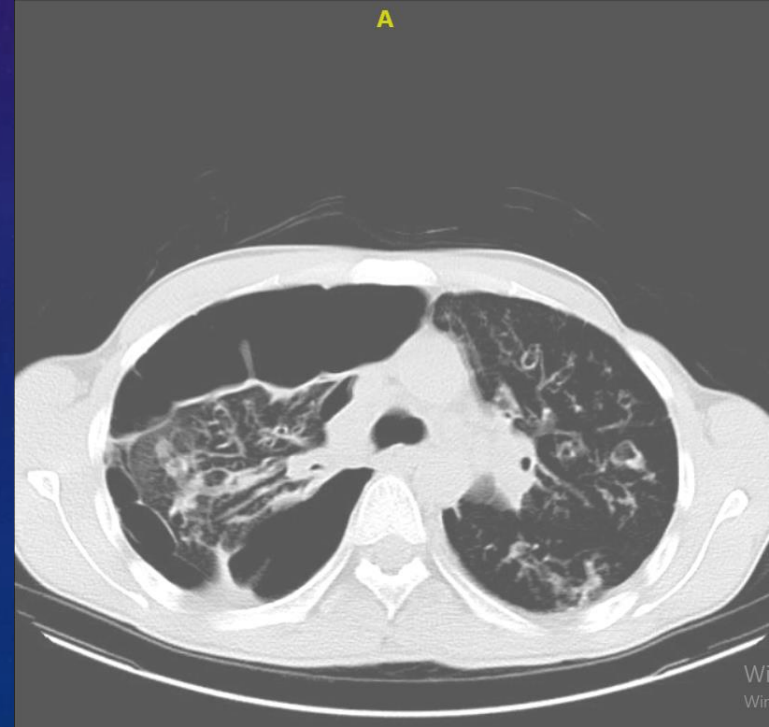
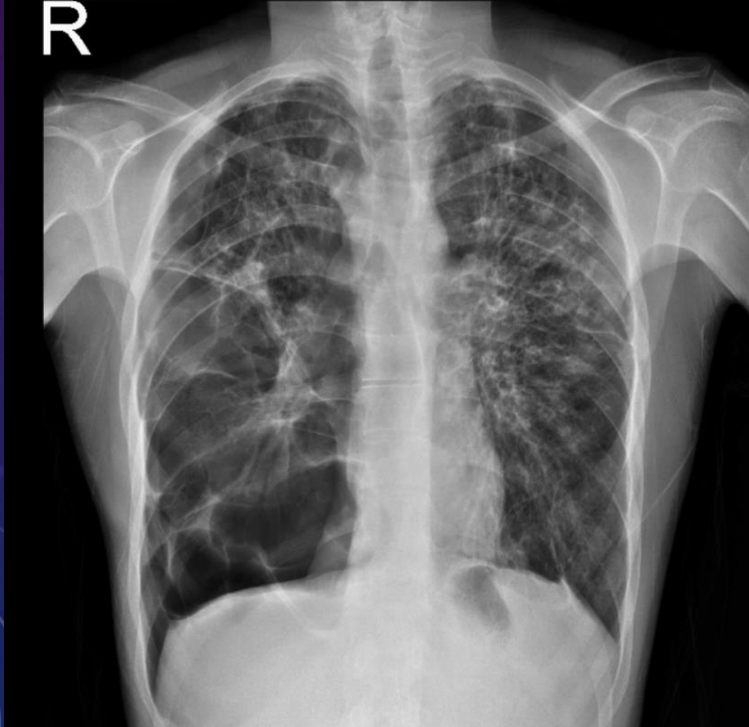
- Pseudomonas aeruginosa ile kronik kolonizasyon
- Burkholderia cepacia ile kronik kolonizasyon
- Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
- FEV1 değerinin beklenen değerin %40'tan az olması
- Gastrostomi tüp ile beslenme
- Pankreas yetmezliği
- Yoğun hemoptizi
- İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlarla (dornaz alfa, tobramisin)*

*İnhale ajanların alınından sonra bazı hastalarda FEV1'de ani düşüş olabilmesi bu riskle ilişkili olabilir

KİSTİK FİBROZİSTE PNÖMOTORAKS

Tanı:

- Hastalar sıklıkla ani göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile başvururlar. Tanı akciğer grafisi ile konulabilir. Çok nadiren plevral yapışıklıklar akciğerin kollapsını engelleyip grafide tanı konulmasını engelleyebilir. Bu durumda tanı için toraks tomografisi gerekebilir.



KİSTİK FİBROZİSTE PNÖMOTORAKS

Tedavi:

- Hafif pnömotoraksı olan hastalarda sadece gözlem, nazal oksijen veya ince kateterle aspirasyon yeterli olabilir, ancak KF'li hastalarda bu yaklaşım genellikle başarısız sonuçlanır.
- Plevral boşluğun boşaltılmasını sağlayacak bir göğüs tüpü yerleştirilmesi önerilen ilk tedavi şeklidir. Sadece göğüs tüpü drenajı ile yüksek oranda tedavi başarısızlığı (%37.6) görülmektedir
- Yüksek nüks oranları da düşünülürse, hastaların yaklaşık %70'i plörodezis gibi daha etkin bir tedavi yaklaşımına ihtiyaç duyarlar

KİSTİK FİBROZİSTE AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

- KF, sistemik bir hastalıktır ve hastaların %95'ten fazlası solunum yetmezliğinden hayatını kaybetmektedir.
- Son yıllarda, akciğer transplantasyonu, terminal dönem akciğer hastalığı olan KF'li hastalar için yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştiren en önemli tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir

Akciğer Nakli Düşünülmeli Kistik Fibrosiz Hastaları

- Transplant yapılmazsa hastaya 2 yıl ve altında ömür biçilmesi
- Yaşam kalitesinin kötü olması ve transplantasyon ile düzeleceğinin beklenmesi
- Nakil için spesifik bir kontrendikasyonun olmaması
- Hastaya ve ailesine prosedürün ayrıntılı olarak anlatılması ve bilgilendirilmiş olurun alınması

KİSTİK FİBROZİSTE AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

- Prognoz tahmini, çok sayıdaki yaşam analizlerinden elde edilmiştir.
- Bu çalışmalardan ilki 1992'de Kerem ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır.
- Bu retrospektif analizde FEV1 <%30, PaO2 <55mmHg (7.3 kPa) veya PaCO2 >50 mmHg(6.7 kPa) olan hastalarda 2 yıllık ölüm oranının %50'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir.
- FEV1 değeri, en önemli mortalite belirteci olarak saptanmıştır.
- FEV1 <%30 olan, beslenme durumu ve egzersiz toleransı bozuk hastalar, transplant açısından değerlendirilmelidir. Bununla birlikte kadınlar, çok küçük hastalar, hızlı kötüleşenler ve masif hemoptizi ya da sık respiratuvar alevlenme gösteren hastalar, bu noktaya gelmeden nakil ekibiyle konsülte edilmelidir.

KİSTİK FİBROZİSTE AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

Kistik Fibrozis Kesin Kontraendikasyonları

- Aktif malignansi
- Hepatit B veya C enfeksiyonu
- Ciddi akut hastalık
- Aktif tüberküloz
- Major psikiyatrik hastalık
- Diğer organ disfonksiyonları

Kistik Fibrozis Rölatif Kontraendikasyonlar

Ventilatöre bağımlı solunumsal yetmezlik

Obesite (Vücut kitle indeksi 25 üzeri)

Ağır beslenme bozukluğu (Vücut kitle indeksi 18 altı)

HIV enfeksiyonu

Burkholderia cenocepacia enfeksiyonu

Multirezistan non tüberkülozis mikobakteri enfeksiyonu

HLA antijen pre-sensitization

Torasik cerrahi geçirme

Uzun dönem yüksek doz steroid tedavisi

Psikososyal zorluklar

Ciddi osteoporozis veya kas iskelet hastalığı

Diğer organların minor disfonksiyonu

KİSTİK FİBROZİSTE AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

- Aralık 2016-Aralık 2019 tarihleri arasında akciğer nakli kliniğimize sevk edilen 14 kistik fibrozisli hastayı değerlendirilmiştir.
- Dört hasta bekleme listesinde öldü
- 3 hasta akciğer nakli için uygun değildi
- 7 hastaya akciğer nakli yapıldı.
- Tüm hastaların ortalama yaşı 22.8 yıl (aralık, 11-41 yıl), akciğer nakli yapılan hastaların ortalama yaşı 27.5 yıl (aralık, 21-41 yıl) idi.
- Akciğer nakli için sevk edilen hastalarda uygun donör teklifi veya sağkalım süresi ortalama 140 gündü.
- Akciğer nakli sonrası 1 yıllık mortalite oranı %28,6 (7 hastanın 2'si) idi.
- Akciğer naklinden sonraki 25. ayda bir hasta kronik akciğer allogreft disfonksiyonundan öldü.
- Dört hasta sorunsuz bir şekilde hayattaydı.

KİSTİK FİBROZİS VE FİZYOTERAPİ

- Fizyoterapi, KF'li hastaların tedavisinin önemli bir parçasıdır.
- Fizyoterapi, aşırı bronşiyal sekresyon, nefes darlığı, göğüs duvarı gerginliği ve azalan egzersiz toleransının tedavisinde yardımcı olur

KF'te pulmoner rehabilitasyon

- Havayolu temizleme teknikleri
- Solunum işini azaltmaya yönelik yaklaşımlar
- Kas-iskelet sistemine yönelik yaklaşımlar
- Egzersiz eğitimi: aerobik/anaerobik egzersiz eğitimi, periferal kas eğitimi
- İnhalasyon tedavisi
- Aile eğitimi ve tedaviye katılım

KF'te kullanılan hava yolu temizleme teknikleri

- Postüral drenaj ve perküsyon
- Aktif solunum teknikleri döngüsü
- Otojenik drenaj
- Pozitif ekspiratuar basınç (PEP)
- Havayoluna ossilasyon yaptıran aletler (Flutter, Acapella)
- Yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu
- Egzersiz

KİSTİK FİBROZİSTE BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BESLENME

- KF'li hastalarda büyüme geriliği ve malnütrisyon sık görülen bir sorundur. Bu hastalarda beslenme durumu akciğer sağlığını ve fonksiyonlarını da etkiler.
- Beslenme durumunun değerlendirilmesi için erişkinlerde BMİ, çocuklarda BMİ ile birlikte İVA yüzdesi kullanılmalıdır.

Beslenme yetersizliği

- Erişkinlerde BMİ'nin 19'un altında
- Çocuklarda ise BMİ'nin 10 persentil altında olması ve/veya İVA%'nin %90'nın altında olması

KİSTİK FİBROZİSTE BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BESLENME

Tablo 1. KF hastalarında enerji açığının başlıca nedenleri [1,8-10]

Artmış enerji kaybı

- Pankreatik yetmezlik; enzim tedavisine rağmen hastaların çoğunda emilim normal düzeye ulaşmamaktadır.
- KF'e bağlı diyabet varlığı ve glukozüri ile kayıp
- Siroz ve kolestazis varlığı, safra tuzu yetersizliği
- Absorpsiyon bozukluğu
- Hücresel düzeyde enerji kullanımında bozukluk?

Artmış gereksinim

- REE normalden %10-30 daha yüksektir
- Enfeksiyon varlığı ve akciğer hastalığının ağırlığı gereksinimi artırır
- Tedavide kullanılan ilaçlar (β -adrenerjikler) da REE'i artırır

Azalmış enerji alımı

- Akciğer enfeksiyonu, iştahsızlık
- Gastroösefageal reflü, kusma, ösefajit
- Abdominal gaz ve şişkinlik
- Safra kesesi ve yollarında taş ağrı nedeniyle alımı azaltır
- Tuz eksikliği ve elektrolit dengesizlikleri
- Depresyon
- Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DIOS) ve karın ağrısı

KİSTİK FİBROZİSTE BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BESLENME

Tablo 2. Beslenme durumunun değerlendirilmesi ve önerilen beslenme önlemleri [5,7,12,14]

Beslenme durumu	Boy	İVA% (tüm yaşlar)	BGA* pers. (0-2 yaş)	BMI* pers. (2-20 yaş)	BMI* (erişkin)	Tutum
Normal	Normal	≥%90	> 25	> 25	22 (K) 23 (E)	İzle
Riskte	Genetik potansiyelinde değil	≥%90 fakat kilo kaybı/ almama#	10-25	10-25	19-22 (K)£ 19-23 (E)£	Diyet önerileri, destek tedavisini değerlendir
Yetersiz beslenme	<5 pers	<%90	<10	<10	<19 (18,5£)	İnvazif besin desteği

*İVA%; ideal vücut ağırlığının yüzdesi, BGA; Boya göre ağırlık, BMI; Vücut kütle indeksi, #Erişkinlerde ağırlık kaybı olması; <5 yaş için 3 ay, >5 yaş için 6 aydan uzun süredir ağırlık artışı olmaması, £Avrupa uzlaşısında BMI<18,5 olarak kabul edilir, **Sağlıklı erişkinler için normal BMI değeri 18,5-24,9 arası kabul edilmektedir

Tablo 3. Beslenme açısından risk belirleme [17]

Puanlama	0	1	2
BMI persentili	≥%50	<%50-≥%10	<%10
Günlük ağırlık artışı	≥minimum	>0-minimum	Ağırlık kaybı/ alamama
Yıllık uzama	≥minimum	>0-minimum	Aynı
Beslenme risk kategorileri			
Toplam puan	0-1	2-3	≥ 4
Risk	Yok/düşük	Orta	Yüksek

KİSTİK FİBROSİSTE YENİ TEDAVİLER

- Yeni tedavi yaklaşımları Kistik Fibrozis Transmembran Regülatördeki (KFTR) genetik defektin ya da üründeki moleküler patolojinin düzeltilmesine yönelik olacaktır.
- KFTR'daki mutasyonel defektin ve defektif ürün molekülün düzeltilmesine yönelik tedaviler için genellikle mutasyon tipi temel alınmaktadır.
- Temel hedef kronik akciğer hastalığının önlenmesidir.

KF'teki yeni tedavi seçenekleri:

- Gen terapisi defektif protein yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesine yönelik ilaçlar
- Membran sodyum/klor transportunun restorasyonunu sağlayan ajanlar
- Antiinflamatuarlardır.

➤ KAYNAK

- Türk Toraks Derneđi Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi
- Cochrane Library

TEŞEKKÜRLER

