

20. Çocukluktan Erişkinliğe Kistik Fibrozis Yönetimi

Prof. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN¹, Prof. Dr. Velat ŞEN²

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Bilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Kistik fibrozis (KF) otozomal resesif olarak kalıtılan genetik bir hastalıktır. Beyaz ırkta sık görülür. Hastalığın oluşumunda, 7. kromozomda yer alan kistik fibrozis trans membran regülatör (KFTR) protein geninde oluşan mutasyon rol oynar. Günümüzde KFTR geninde 2000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Kronik ilerleyici akciğer hasarı zemininde, aralıklı kötüleşme ile giden epizodlar en önemli klinik sorundur. Akciğer tutulumu KF'de morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Tanı ve tedavideki ilerlemelerle beraber KF artık ilk dekatta mortalite ile seyreden çocukluk çağı hastalığı olmaktan çıkmış ve erişkin hastalar da klinik takibimize girmiştir. Son 10 yıldır mutasyon sınıfına göre uygulanan moleküler tedavi ajanları (KFTR modülatörleri) ile ilgili ilk sonuçlar KF'nin prognozunda belirgin değişikliklerin olacağına dair ümit vericidir. Ancak ülkemizde ve dünyada halen yüksek maliyetler nedeni ile bu tedavilere ulaşım zordur. En son tedavi basamağı olarak karşımıza çıkan akciğer naklinin dünyada en çok yapıldığı hasta gruplarından biri KF'dir. Ancak ülkemizde maalesef çok sınırlı sayıda hastaya nakil yapılabilmektedir. Organ bağışının teşvik edilmesi ve bu konuda referans merkezlerin artırılması bu hastalar için önemlidir. KF hastalığının çocukluktan erişkinliğe uzanan seyrinde, her yaş grubu farklı klinik sorunları beraberinde getirmektedir.

GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF) ilk kez 1938 yılında Andersen tarafından pankreatik fibrozisli 49 çocuğun klinik bulgularının bildirilmesiyle tanımlanmıştır. Aslında bunun çok öncesinde 1606 yılında İspanyol bir hekim olan Fontecha'nın, öpüldüğünde tuz tadı alınan çocuğun yaşam süresinin çok kısa olacağına dair notları vardır. Hastalığın oluşumunda, 7. kromozomda yer alan kistik fibrozis trans membran regülatör (KFTR) geninde oluşan mutasyon rol oynar. Akciğer tutulumu ilerleyici olup KF'de morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Tanı ve tedavideki ilerlemelerle beraber KF artık çoğunlukla ilk dekatta mortalite ile seyreden çocukluk çağı hastalığı olmaktan çıkmış ve erişkin hastalar da klinik takibimize girmiştir. Avrupa'da KF hastalarında öngörülen medyan yaşam

süresi 50 yaş üzeri iken, Türkiye Ulusal KF Kayıt Sisteminin (UKSS) 2021 yılı verilerine göre hastaların %11,65'i 18 yaş ve üzerinde olup, en büyük hasta 46 yaşındadır (1,2). Yeni geliştirilen modülatör tedaviler ile beraber KF'li bireylerin yaşam süreleri giderek daha da uzamakta ve hastalık çocukluktan erişkinliğe uzanan seyrinde her dönem farklı klinik sorunları beraberinde getirmektedir.

KİSTİK FİBROZİS GENETİĞİ VE FİZYO PATOLOJİSİ

KF'den sorumlu gen olan KFTR 1989 yılında 7. kromozomun uzun kolunda keşfedilmiştir (3). Kistik Fibrozis, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Kistik fibrozis mutasyon veri tabanında tanımlı 2100'den fazla KFTR varyantı olduğu bilinmektedir ([http:// www.genet.sickkids.on.ca/cftr/](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/)). Bunların 1300'den fazlasının patojenik olduğu bilinmektedir.

Mutasyonların sıklığı ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılık gösterebilmektedir. Dünya genelinde deltaF508 mutasyonu KFTR mutasyonlarının yaklaşık üçte ikisinden sorumludur, ancak ülkemizde bu oran %22 gibi çok daha düşük seviyede bildirilmiştir (2). KFTR geni epitelyum hücrelerinin apikal membranında klor kanalı olarak görev yapar. Bu gen tarafından üretilen KFTR proteini, akciğer, pankreas, karaciğer, bağırsaklar, ter bezleri ve epididimi kaplayan epitel hücrelerinin plazma zarında işlev görür ve primer bozukluk sonucunda bu organlardaki mukoz bezler etkilenir (4).

Müköz bezlerde klorun ve bununla birlikte suyun da hücre dışına çıkışı azalır. Lümenin hücre içine su ve sodyum emiliminin de artmasıyla birlikte lümendeki sıvının yoğunluğu artar, sekresyon ve mukuslar ileri derecede dehidrate, koyu ve yapışkan hale gelir (4). Bronşlarda, safra yollarında, pankreasta, bağırsaklarda ve üreme sisteminde kalınlaşmış, viskoz sekresyonlar oluşur. Kistik fibroziste klinik problemlerin temelinde bu dehidrate, yapışkan mukusların yatmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde KF yaklaşık 1:3200 Beyaz Amerikalı ve 1:15.000 Siyah Amerikalıda görülmektedir (5,6). KF, yalnızca Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da değil aynı zamanda Asya, Afrika ve Latin Amerika'da da dünya çapında giderek daha fazla tanınmaktadır, ancak bu bölgelerde bilinen prevalans daha düşüktür (6). Türkiye'de henüz sıklığı tam olarak bilinmemesine de, tarama programından sonra bildirilen kısıtlı verilerle ortalama 1/5000 civarında olduğu düşünülmektedir. KF'li bireylerin tüm popülasyonlarda daha fazla tanınması, yenidoğan taramasının daha yaygın kullanılması ve hafif hastalığı olan veya hastalığı tek bir organ sistemiyle sınırlı olan bireylerin klinisyenlerce artan şekilde tanınmasıyla ilişkilidir. Ülkemizde de Ocak 2015'den beri uygulanan yenidoğan tarama programı ile KF hastaları artık daha erken dönemde tanı şansını yakalamaktadır. Erken dönemde gereken tedavilerin başlanması ve beslenme durumlarının yakın takibi ile hastalık ile ilişkili morbiditelerin azaltılması hedeflenmektedir.

Kistik Fibrozis Hastalığında Tanımlar

Kistik fibrozis: Klasik veya tipik KF tanısı hastanın bir veya daha fazla organ sisteminde KF uyumlu klinik bulgularının olması ve terde klor düzeyinin yüksek olması (≥ 60 mmol/L) durumunda konur. Hastaların yaklaşık %2'si KF tanı kriterlerini karşılamakla birlikte hastalığın klasik özelliklerden bir veya daha

fazlasını taşımazlar. Hafif klinik semptomlara ve/veya normal veya orta dereceli ter klorür sonucuna sahip olabilirler. Bu hastalar, KFTR genindeki hastalığa neden olan 2 mutasyon veya anormal nazal potansiyel fark (NPD) ölçümü ile tanıya yönelik genetik veya fonksiyonel kriterleri karşıyorlarsa KF tanısı konulur (7) Geçmişte, bu fenotipler "klasik olmayan" veya "atipik" KF olarak adlandırılıyordu ancak bu terimler kesin olmadıkları için artık önerilmemektedir (8-10).

KFTR ile ilişkili bozukluk: KF tanısı için tam genetik veya fonksiyonel kriterleri karşılamayan bazı KFTR işlev bozukluğu bulguları olan, yalnızca bir organ sistemiyle sınırlı klinik hastalık durumları KFTR ile ilişkili bozukluk, olarak tanımlanır. Klinik belirtiler izole obstrüktif azospermi, kronik sinüzit, kronik pankreatit veya yetişkinlikte ortaya çıkan akciğer hastalığı şeklinde olabilir. Bu hastalarda KFTR'de hastalığa neden olan yalnızca bir mutasyon (heterozigot) tespit edilebilir ve ter klorür ve NPD ölçümleri şüpheli ara değerlerde görülebilir (11).

KFTR ile ilişkili metabolik sendrom: KFTR ile ilişkili metabolik sendrom (KİMS), KF için yenidoğan taraması sonrasında şüpheli tanı alan bebekleri ve çocukları tanımlayan bir terimdir ve Avrupa'da bu olgulara "KF Ekranı Pozitif, Sonuçsuz Teşhis (KEPST)" terimi kullanılmaktadır (8).

KİMS ve KEPST, yenidoğan tarama sonuçları pozitif olan asemptomatik bir bebeği tanımlar ve iki ayrı ölçümde orta dereceli ter klorür sonuçları (30 ila 59 mmol/L) ve ikiden az KF'ye neden olan mutasyon veya iki ayrı ölçümde normal ter klorür sonuçları (≤ 29 mmol/L) ve iki KFTR mutasyonu (bunlardan en az biri açıkça KF'ye neden olan olarak sınıflandırılmamıştır) (12). KİMS/KEPST, geçici bir tanıdır ve KF konusunda uzman bir merkezde en az bir ek ter klorür testi de dahil olmak üzere takibi ve test yapılmasını gerektirir (12).

Kistik Fibrozisde Tanı Kriterleri ve Tanı Yöntemleri

KF tanısı biyokimyasal veya genetik doğrulamayla uyumlu klinik bulgulara dayanmaktadır (8). Ter klorür testi laboratuvar doğrulamasının temel dayanağıdır, ancak spesifik mutasyonlar, nazal potansiyel farkı (NPD), immünoreaktif tirpsinojen (IRT), dışkı yağı veya pankreas enzim salgısı testleri de bazı durumlarda yararlı olabilir. KF tanı kriterleri Tablo 1'de sunulmuştur (8).

Kistik fibroziste yenidoğan taraması: KF, yenidoğan tarama programları dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Sağlık Bakanlığı 1 Ocak 2015 tari-

Tablo 1. Kistik Fibrozis tanı kriterleri* (8 no'lu kaynaktan derlenmiştir).

1. Grup: Klinik Özellikler	2. Grup: KFTR Bozukluğunun Laboratuvar Bulgusu
Kistik fibrozis düşündürülen en az bir ve üzeri klinik bulgu	Ter testi pozitifliği (terde klor yüksekliği)
Kistik fibrozisli kardeş öyküsü	Anormal nazal potansiyel fark ölçümü
Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi pozitifliği	İki kistik fibrozis gen mutasyonu varlığı

*Her gruptan bir parametrenin varlığı kistik fibrozis tanısı koydurur.
KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör protein.

hinden itibaren ülkemizde de KF için tarama programı başlatmıştır. Tarama programı sayesinde artık hastalar daha erken tanı alabilmekte ve henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan tedaviye başlanabilmektedir. KF taraması pozitif olan bir hastada ter testi pozitifliği ya da genetik olarak hastalığın gösterilmesi, tanı koydurucudur. KF yenidoğan taraması olarak serum immünoreaktif tripsinojen (IRT), pankreatit ilişkili protein (PAP) ölçümü ya da mutasyon taraması gibi farklı yöntemler mevcuttur. Ülkeden ülkeye değişen avantaj ve dezavantajlarına göre bu yöntemlerden biri seçilebilir ve birbirlerine herhangi bir üstünlükleri gösterilememiştir. Türkiye'de tarama yöntemi olarak topuk kanında IRT bakılarak tarama yapılmaktadır. IRT değeri 90 mmol ve üzeri bulunduğu, topuk kanında yeniden IRT bakılmakta bu da 70 mmol ve üzeri gelirse tarama testi pozitif kabul edilip hasta ter testine yönlendirilmektedir. Mekonyum ileusu olan KF'li bebekler düşük IRT düzeylerine sahip olabileceklerinden, yeni doğan taramalarında tanıya yönlendirmede gözden kaçabilirler. Bu nedenle mekonyum ileusu olan tüm bebeklere tarama testi sonuçlarından bağımsız olarak ter testi yapılması gereklidir (13,14).

Terde klorür düzeyi (ter testi): Ter klorür ölçüm testi KF tanısı için birincil test olmaya devam etmektedir; Ter Testi pilokarpin iyontoforezi ile terin toplanması ve klorür konsantrasyonunun kimyasal olarak belirlenmesi yoluyla gerçekleştirilir (15). Ter klorürünün ≤ 29 mmol/L olması normaldir. Bu sonuç çoğu kişide KF'yi dışlamak için yeterlidir. Ter klorürünün 30 ila 59 mmol/L arası değeri, orta düzeydedir. Bu sonuç olası KF'yi akla getirir ve ter klorür testinin

ve ayrıca KFTR sıralamasının tekrarlanmasıyla daha ileri değerlendirme yapılmasını gerektirir. Ter klorürünün ≥ 60 mmol/L olması ise anormaldir. İki farklı ölçümde bu yüksek değer bulunursa, klinik KF semptomları olan hastalarda KF tanısı konulması için yeterlidir (Tablo 2).

Genetik mutasyon analizi: Genetik mutasyon analizi, özellikle ter testi tanı koydurucu seviyeden düşük ara değerde ölçülen hastalarda oldukça önem taşır. Genetik mutasyona yönelik moleküler tedavilerin kullanılmasına başlanması ile mutasyon analizlerinin tüm hastalarda yapılması gerekliliği doğmuştur. Spesifik KFTR mutasyonuna ilişkin bilgi aynı zamanda tedavi ve prognoz açısından da önemli katkı sağlar (8). Bugüne kadar KF ile ilgili olan 2000'in üzerinde mutasyon rapor edilmiştir. Bu mutasyonların sıklığı, farklı ırk ve ülkelerde değişmektedir. Dünyada birçok ülkede en fazla ve çoğunlukla yarıdan fazla hastada görülen genetik mutasyon delta F 508 mutasyonu iken ülkemizde ulusal kayıt sistemi verilerine göre bu mutasyonun sıklığı %22.03 ile çok daha düşük oranlarda bulunmuştur (2). Kapsamlı mutasyon bilgileri CFTR1 ve CFTR2 olarak adlandırılan veri tabanlarında mevcuttur. Genetik incelemeler iki aşamalı olarak yapılır.

I. Tüm Gen Dizi Analizi

- Orta dereceli ter klorür sonuçları olan hastalar (tekrarlanan ter klorür testine ek).
- Genotip henüz bilinmiyorsa, doğrulanmış veya şüphelenilen KF'li hastalarda gen dizilimi tanıyı doğrular.
- KF'ye dair güçlü bir klinik şüphe varsa ter klorür sonuçları normal olan hastalarda yapılmalıdır.

Tablo 2. Ter testi yorumlanması (15 no'lu kaynaktan derlenmiştir).

Yöntem	Yaş grupları	Negatif	Ara Değer	Pozitif
Kantitatif klor ölçümü	İlk altı ay	< 30 mmol/L	30-59 mmol/L	> 60 mmol/L
	Altı ay ve üzeri	< 40 mmol/L	40-59 mmol/L	> 60 mmol/L
Terde kondüktivite	Tüm Yaş Grubu	< 50 mmol/L	50-89 mmol/L	> 90 mmol/L

II. İleri Moleküler Testler

İki mutasyonun yokluğunda KF'ye ilişkin güçlü bir klinik şüphe devam ediyorsa, daha kapsamlı genetik yöntemler kullanılmalıdır. Bu testler, multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) kullanılarak silme veya çoğaltmaların değerlendirilmesini içerir (8).

Sonuçsuz kalan hastalar için ileri testler:

1. Nazal potansiyel fark (NPD) ölçümleri: Ter klorür seviyesi ve genetik testi sonuçları kesin.

Tanı koydurmayan, ancak klinik KF şüphesi yüksek olan hastalar için, NPD ölçümü, KFTR fonksiyon bozukluğunun daha ileri değerlendirilmesi için kullanılabilir (8). Klinik bulguları KF ile uyumlu olan hastalarda anormal NPD, KF tanısı koymak için yeterlidir.

2. Pankreas ekzokrin fonksiyonun değerlendirilmesi: Fekal elastazın ölçümü dolaylı olarak KF değerlendirmesinde kullanılabilir (8). Uygulanması pratik, ancak doğruluk değeri sınırlıdır. Düşük dışkı elastaz seviyeleri pankreas yetmezliğini gösterir ve KF teşhisini destekler (Normal: > 200 µg/g). Dışkı elastazının normal seviyeleri tanıyı dışlamaz, çünkü KF'li bireylerin önemli bir kısmında pankreas fonksiyonu yeterlidir.

Kistik Fibroziste Klinik Özelliklere Genel Bakış

KFTR genindeki genetik ve/veya fonksiyonel anormallikler; akciğerlerde, pankreasta, karaciğerde, bağırsakta ve üreme sisteminde kalın, viskoz salgılara ve ter bezi salgılarında tuz içeriğinde artışa yol açar (16). Tipik KF hastalarında bu organların birkaçını veya tamamını içeren çoklu sistem hastalığı gelişir. Tipik semptom ve bulgular varlığında tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve bronşektazi, pankreas yetmezliği ve terde yüksek klorür seviyeleri beklenir. Ancak klinisyenler, hafif veya atipik semptomlar gösteren hastalar da olabileceği konusunda dikkatli olmalıdır (6).

Kistik fibroziste farklı başlangıç yaşları ve hastalık şiddeti değişken seviyelerde KFTR disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir, ancak aynı mutasyona sahip kardeşlerde bile klinik seyir birbirinden çok farklı olabilmektedir. Klinisyenlerin dikkatini çekecek özgül klinik bulgular yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir (8). Erişkin olgular sıklıkla, uzun süren kronik öksürük, bronşektazi, erkek infertilitesi açısından tetkik edilirken tanı alırlar. Bu grup hastaların pankreas yetmezlikleri sıklıkla yoktur ve delta F508 dışı bir mutasyona sahiptirler. Geç tanı alan bireyle-

rin yaşam süresi çocukluk çağında tanı alan hastalara oranla daha uzundur. Kistik fibrozis düşündürülen tipik klinik bulgularla başvuran hastalarda KF tanısı konulması daha kolayken daha hafif fenotipe sahip olan hastalarda, tanı süreci karmaşıktır (8).

Doğumdan sonra mekonyum ileusu, sebebi bilinmeden küçük yaşta kardeş ölümü, KF tanılı kardeş, yağlı gaita, kilo alamama, KF'ye özgü bir patojenle enfeksiyon öyküsü ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Semptomların başlangıcından önce teşhis konulan bireylerin daha iyi akciğer fonksiyonuna, nörobilişsel test skorlarına, daha sonraki yaşamlarında beslenme sonuçlarına ve sağlık bakım kaynaklarının daha az kullanımına sahip olduklarına dair kanıtlar vardır (17). KF düşündürülen tanısız klinik bulgular yaş gruplarına göre Tablo 3'te özetlenmiştir.

Kistik Fibroziste Üst Solunum Yolu Tutulumu

KF'li çocuklar ve yetişkinlerde üst solunum yolu tutulumuna bağlı sinonazal hastalık yaygın olarak görülmektedir (18). KF hastalarında nazal polipin olduğu veya olmadığı kronik rinosinüzit insidansı oldukça yüksektir (18). Bazı olgular asemptomatik olabileceği gibi, burun tıkanıklığı, geniz akıntısı, horlama, uyku apnesi, hiponazal konuşma, epistaksis, hipozmi/anozmi, gibi semptomlar hafif veya ağır seyreyle görülebilir.

Nazal polipozis oluşumunda kronik inflamasyon etyolojide en çok suçlanan faktör ancak tek neden değildir (19). Noneozinofilik nazal polip bulguları ve alışılmadık bakteri izolasyonları KF'yi düşündürür. KF'de mukus stazı, kronik inflamasyon ve enfeksiyonlara, nazal sinüslerin *P. aeruginosa* gibi patojenlerle kolonizasyonuna katkıda bulunur. Mukozal ödem ve azalmış siliyer fonksiyon da bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırır (19). Nazal kortikosteroid spreyleyler, dekonjestanlar, antihistaminikler ve salin irrigasyonu ile çeşitli tedaviler rutin olarak kullanılmaktadır (19).

Pankreas Hastalığı

KF'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde ekzokrin pankreasın yetersizliği doğumdan itibaren mevcutken geri kalanlarda da yaşamın ilk birkaç yılında pankreas yetmezliği gelişme olasılığı yüksektir (20). Büyük hacimli, kötü kokulu yağlı dışkı ve malabsorbsiyon nedeniyle gelişme geriliği veya yetersiz kilo ve yağda eriyen vitamin eksikliği, pankreas yetmezliğini düşündürülen yaygın semptom ve bulgulardır. Yağda eriyen vitaminlerden, K vitamini eksikliğine bağlı koagülopati ve D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm

Tablo 3. Kistik fibrozis düşündürülen klinik bulgular (8 no'lu kaynaktan derlenmiştir).**Yenidoğan Dönemi**

- Mekonyum ileusu
- Mekonyumun gecikmesi
- Uzamış yenidoğan sarılığı

Süt Çocukluğu Dönemi

- Kronik ya da tekrarlayan öksürük wheezing, takipne
- Akciğerlerde fazla havalanma bulguları
- Büyüme-gelişme geriliği, kilo alamama
- Anormal gaita (yağlı, kokulu, bol miktarda)
- Rektal prolapsus
- Terin tuzlu olması
- Sıcak havalarda sıvı ve tuz kaybı bulguları (Hiponatremik-hipopotasemik- hipokloremik metabolik alkaloz)

Çocukluk Dönemi

- Kronik öksürük ve balgam
- Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları
- Bronşektazi
- *P. aeruginosa*'nın balgamda izole edilmesi
- Çomak parmak
- Nazal polip
- Kronik ya da tekrarlayan sinüzit
- Büyüme gelişme geriliği
- Kronik ishal
- Kronik solunum yetmezliği

Adelolan ve Erişkinlerde İlave Bulgular

- İnfertilite
- Ergenlik gecikmesi
- Diyabet
- Karaciğer ve pankreas yetmezlikleri
- Kronik pankreatit

görülebilir. Şiddetli tedavi edilmemiş pankreas yetmezliği olan bebeklerde bazen makro ve mikro besinlerin malabsorbsiyonuna bağlı olarak ödem, hipoproteinemi, elektrolit kaybı ve anemi sendromu görülür. Duktüler ve asiner pankreas sekresyonundaki anormallik, akut veya tekrarlayan pankreatite yol açabilir. Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda zaman içinde sıklıkla endokrin pankreasta da fonksiyon bozukluğu gelişir. KF'lilerde görülen glukoz intoleransı ve kistik fibrozis ilişkili diyabet (KFİD) bununla ilişkilidir. KF'li yetişkinlerde %50'ye varan oranda KFİD gelişir (20).

Mekonyum İleusu ve Distal İleal Obstrüksiyon

KF'li yenidoğanların %10 ila %20'sinde mekonyum ileusu görülür (23). Tersine, mekonyum ileusu olan bebeklerin %80 ila %90'ında KF vardır (21). Çocuklarda ve yetişkinlerde distal bağırsak obstrüksiyon sendromu (DIOS) olarak bilinen ince bağırsak tıkanıklığı atakları meydana gelebilir. Karın ağrısı ile başvuran KF hastasında DIOS açısından dikkatli olunmalıdır.

Rektal Prolapsus

Etkili pankreas enzim tedavilerinin kullanımının yaygınlaşması ile rektal prolapsus artık KF'li çocuklarda nadiren görülmektedir Kabızlık ve/veya yetersiz beslenme ile ilişkili gibi görünmektedir (6,8).

Hepatobiliyer Hastalık

Birçok hastada yoğun safranın neden olduğu fokal biliyer siroz mevcuttur. Hastaların az bir kısmında karaciğer hastalığı periportal fibroz, siroz, semptomatik portal hipertansiyon, dalak sekestrasyon ve varis kanaması şeklindedir (6,8).

İnfertilite

KF'de spermatogenez etkilenmemesine rağmen sperm taşınmasındaki kusurlar nedeniyle erkeklerin yüzde 95'inden fazlası infertildir (22). Erkeklerin çoğunda Wolffian yapıları tam olarak gelişmemiş, çoğunlukla da vas deferens yoktur. Konjenital iki taraflı vas deferens yokluğu ve normal akciğer fonksiyonu olan tüm erkeklerin neredeyse yarısında iki KFTR mutasyonu vardır (22). KF'li kadınlar da sağlıklı kadınlara göre daha az doğurgandır. Yetersiz beslenme ve yüksek derecede dayanıklı servikal mukus üretimi bu durumdan sorumlu tutulmaktadır.

Kas-İskelet Sistemi Bozuklukları

KF'li hastalarda kemik mineral içeriği azalarak, osteopeni, osteoporoz, kırık ve kifoskolyoz oranları artmıştır (23). Yetersiz beslenme, D vitamini malabsorbsiyonu, dispnenin tetiklediği fiziksel hareketsizlik, kortikosteroid tedavisi, kemik-mineral yoğunluğundaki azalmaya katkıda bulunur (23). Hipertrofik osteoartropati, ekstremitelerin distal kısımlarındaki deri ve kemik dokusunun anormal proliferasyonu ile karakterize bir sendromdur ve KF'li hastaların %2 ila %9'unda görülür (24). Hipertrofik osteoartropati, parmaklarda çomaklaşma, tübüler kemiklerde periostit ve özellikle alt ekstremitelerde simetrik non-inflamatuvar artritis ile seyreder.

Elektrolit Anormallikleri

KF'li bireylerde hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi ve metabolik alkaloz (psödo-Bartter sendromu) ile birlikte subakut veya kronik hipovolemi gelişebilir (25). Anne sütünün veya bebek mamasının tuz içeriği yetersiz olabileceğinden bebekler özellikle riskli gruplardır.

Akuajenik Kırışıklık

Avuç içlerindeki akuojenik kırışıklık (suya birkaç dakika batırıldıktan sonra gelişen kırışıklık ve nodüller) KFTR mutasyonları ile ilişkilidir (16). Suda yaşanan buruşma, düşük kaynak ortamlarında KF için bir tarama aracı olarak kullanılabilir kadar hassas olabilir.

Kistik Fibrozisde Akciğer Tutulumu ve Komplikasyonlar

Kistik fibrozis hastalarında pulmoner komplikasyonlar en sık morbidite ve erken mortalite nedenidirler. Klinik semptomların başlangıcı ve seyri, KFTR genotipindeki farklılıklara ve diğer bireysel faktörlere bağlı olarak büyük ölçüde değişiklik gösterir. Hava yolu epitel hücrelerindeki eksik veya disfonksiyonel KFTR protein aktivitesi anormal klor, sodyum ve bikarbonat iletimine neden olur. Sonuç olarak hava yolu yüzey sıvısı azalır ve bu da etkisiz mukosilyer transport, distal hava yollarında kalınlaşmış mukus birikimi ve obstrüktif akciğer hastalığı gelişimine neden olur (4,6). Mukopürülan sekresyonlar ve mukus tıkaçlarına bağlı duktal genişlemeler KF'li bireylerde yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler.

KF'nin tipik solunum belirtileri arasında kalıcı produktif öksürük, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu atakları, göğüs radyografisinde akciğerde hiperinflasyon ve spirometride hava yolu obstrüksiyonu yer alır. Erken dönemde, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide peribronşiyal duvar kalınlaşması ve havalanma artışı görülebilir. KF için tipik olan bulgu ise bronşektazi nispeten daha geç dönemde karşımıza çıkar. Hastalık ilerledikçe enflamatuvar hücrelerin birikmesi ve içeriklerinin salınmasıyla tekrarlanan enfeksiyonlar, bronşiyal duvarlarda hasara neden olur, kıkırdak desteğinin ve kas tonusunun kaybına neden olur ve sonunda bronşektaziye yol açar. Bronşektazi genellikle bilateral üst loblarda olmaya eğilimlidir. Bronşektazi gelişimi ilk kez 1986'da Cole tarafından öne sürülen mukus klirensinde azalma, inflamasyon ve enfeksiyondan oluşan bir kısır döngü oluşturur ve geri dönüşümsüzdür (26).

Yenidoğan döneminde solunumsal belirtiler nadirdir, ancak daha büyük çocuklarda yapışkan balgamli kronik öksürük, tekrarlayan hırıltılı solunum, takipne, sık akciğer enfeksiyonları ve malnütrisyon da dahil olmak üzere sistemik bulgular görülebilir.

KF için yenidoğan taraması yapılmadığında, bu solunum sistemi semptomları sıklıkla astım veya tekrarlayan bronşit olarak yanlış tanı alır ve uygun tedavi gecikir. Fazla konsantre solunum salgıları, kronik hava yolu tıkaçlarına, bakteriyel kolonizasyona, akut ve kronik enfeksiyonlara yol açar. Patojen mikroorganizmaların tespitinde, orofaringeal sürüntü, balgam, indüklenmiş balgam ve bronkoalveolar lavaj kullanılır. Çomak parmak ve siyanoz daha geç dönemde gelişen bulgulardır.

Kistik Fibrozis Solunum Yolu Tutulumunda Mikrobiyolojik Etkenler

Kistik fibrozis hastalarında solunum yolu enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Eradike edilmesi oldukça güç polimikrobiyal enfeksiyonlar hastalığın seyrini olumsuz etkiler. Erken çocukluk döneminde *Staphylococcus aureus* sık görülürken, geç çocukluk ve erişkinlerde ise *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter* spp., *Sterotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* complex (Bcc) en sık rastlanan mikroorganizmalardır (27). Atipik mikrobakteri, fungal ve viral enfeksiyonlar, KF'li bireylerde yaşam sürelerinin uzaması nedeni ile giderek artan sıklıkta görülmektedir (27).

Kistik fibrozisli infantlar *S. aureus* veya *H. influenzae* ile hızlıca kolonize olurlar. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) prevalansı son yıllarda %25'e kadar ulaşmıştır (28). *P. aeruginosa* ve MRSA, azalmış sağ kalım ve FEV₁'de düşme ile ilişkilidir ve pulmoner alevlenmelerden sonra başlangıç solunum fonksiyonlarının tekrar yakalamak oldukça zordur (28). *S. aureus*'un metisilin duyarlı suşları ülkemiz KF kayıt sistemi verilerine göre %17,45 oranında görülür iken, bu oran Avrupa genelinde %35,6 olarak bildirilmiştir (2, 29). *S. aureus* birtakım virülans faktörleri sayesinde KF hastalarında ağır pnömonilere yol açabilmekte ve *P. aeruginosa* gibi mikroorganizmalarla koenfeksiyon oluşturarak semptomların ağırlaşması, uzun süre hastanede yatış ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (28).

H. influenzae, çocuklarda daha sık saptanan gram negatif bir bakteridir ve erişkin hastalarda nadiren saptanmaktadır. KF'de klinik sonuçlarla ilişkisi tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir, ancak başka kronik akciğer hastalıklarında olumsuz gidişle ilişkili bulunmuştur (4,6).

P. aeruginosa hareketli, nonfermantatif gram negatif bakteri olup, insan için fırsatçı patojendir. *P. aeruginosa*'nın flagella yapısı sayesinde hareket edebilme, pili yapısı sayesinde ise solunum yolu epiteli hücrelerine tutunabilme, alginat, ekzopolisakkaritleri sayesinde biyofilm tabakası oluşturabilme yeteneklerine sahiptir (30). Bu biyofilm, *P. aeruginosa*'yı daha dirençli bir patojene dönüştürerek kalıcı kolonizasyon ve kronik enfeksiyona sebep olur (30). İlerleyici akciğer hastalığı ve yaş ile birlikte görülme sıklığı artar. Türkiye'de de KF'li bireylerin %16,7'sinde kronik pseudomonas enfeksiyonu bildirilmiştir (2). İlk klinik izolatları, non- mukoid özellikte ve çoğu antibiyotiğe duyarlıdır. Yıllar içinde biyofilm oluşumu ile beraber mukoid fenotipe dönüşüm, bakterinin konak bağışıklığı ve antibiyotiklere karşı direncini artırır (30).

S. maltophilia sıklıkla adölesan ve genç erişkinlerde görülür. KF'de bildirilen en yaygın çoklu ilaca dirençli patojenlerden biridir (31). Kronik *S. maltophilia* enfeksiyonunun hastalığın ciddiyetinin bir belirteci mi yoksa hastalığın ilerlemesine neden olan bir etken mi olduğu tartışmalıdır (31).

Akromobakter türleri, doğada yaygın olarak dağılmış aerobik, gram-negatif basillerdir ve nadiren fırsatçı patojenler olarak karşımıza çıkarlar. *A. xylosoxidans*, KF hastalarından en sık izole edilen tür olması ve artan endobronşiyal kolonizasyon ve enfeksiyon oranlarına rağmen klinik önemi hala tartışmalıdır (32). *A. xylosoxidans* ile kronik enfeksiyon, pulmoner alevlenmeler ve artmış intravenöz antibiyotik ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur. Optimal tedavi stratejileri hakkında fikir birliği mevcut değildir.

Burkholderia cepacia kompleks, KF'li hastalar arası bulaş, ciddi hastalık ve ölüme ilişkilendirilmiştir. KF'de görülme prevalansı yaklaşık %2-3'tür (33). Çoklu ilaç direnci ve yüksek düzeyde bulaşıcılık özelliği ile klinisyenleri oldukça endişelendiren bir ajandır. *Burkholderia cepacia* kompleks ile pulmoner enfeksiyon, kronik asemptomatik olarak devam edebileceği gibi *Burkholderia cenocepacia* ve *Burkholderia multivorans* gibi suşlar sistemik invazyon, solunum fonksiyonlarında hızlı düşüş, nekrotizan pnömoni, sepsis ve çoklu organ yetmezliği ve ölüme sonuçlanabilen "cepacia sendromu"na kadar uzanan çeşitli klinik sonuçlara neden olabilir (33). Ülkemizin de dahil olduğu Avrupa Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi'nin 2018 yılına ait raporunda KF'li bireylerin yüzde %2,8'inin solunum yolu örneklemesinde kronik Bcc enfeksiyonu saptanmıştır (29).

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) KF hastalarında önemli bir çevresel patojen grubudur (34). KF hastalarında yıllık solunum yolu kültürleri ile TDM değerlendirmesi yapılması önerilir. Solunumsal veya konstitüsyonel semptomları artmış, akciğer fonksiyonunda beklenmedik bozulma veya antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, progresif radyografik infiltratlar olan KF hastasında TDM akciğer hastalığından şüphelenilmeli ve solunum yolu kültürleri alınmalıdır (34). KF hastalarında ileri yaşta solunum yollarında saptanma olasılığı artan TDM sıklığı, yaşam sürelerinin uzaması ile giderek artmaktadır. KF olgularında bildirilen en yaygın TDM'ler yavaş çoğalan *Mycobacterium avium* kompleksi ve hızlı çoğalan *Mycobacterium abscessus*'tur (34). Tanı koyabilmek için en az iki balgam ya da tek bronkoalveoler lavajda üreme saptanması yanında klinik ve radyolojik bulgular da olmalıdır.

Mantarlar, KF hastalarında solunum yollarında sık bulunan mikroorganizmalardır. En sık *Aspergillus* ve *Candida* türleri izole edilmektedir. *Aspergillus fumigatus*, KF'de en sık saptanan filamentöz mantardır ve tüm aspergillus izolatlarının büyük çoğunluğunu oluşturur (35). *A. fumigatus* sporları düzenli olarak solunan hava ile solunum yollarına çevreden girer ve hastadan hastaya bulaş mümkündür. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), aspergilloma, invazif aspergillozis gibi klinik tablolara yol açabilir (35). En sık görülen klinik tablo olan ABPA *A. fumigatus*'a bağlı gelişen bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Klinik durum KF'nin alevlenme kriterleriyle örtüştüğü için tanı sıklıkla gecikebilir. ABPA tanı kriterleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Tedavide sistemik steroidler ve antifungal ilaçlar kullanılır. Tedaviye dirençli olgularda omalizumab düşünülebilir. Aspergilloma ve invazif pulmoner aspergillozis ise daha nadir görülür (35).

KF'e Bağlı Akciğer Hastalığının Kronik Tedavisi

1. KFTR modülatörleri: KFTR modülatörleri, kusurlu KFTR proteininin üretimini ve/veya fonksiyonunu iyileştirerek etki gösteren yeni bir ilaç sınıfıdır. Son 10 yıldır dünya genelinde kullanılmaya başlanmış ve klinik ve laboratuvarında yüz güldürücü sonuçları ile KF hastalarına umut olmuştur. Tüm KF hastalarına, KFTR genotipleme yapılarak KFTR modülatör tedavisine uygunluk olup olmadığı değerlendirilmiştir (36). Delta F508 ve diğer birçok mutasyon için farklı yaş gruplarında önerilen uygun modülatör tedaviler mevcuttur. Hastaların tedavi uygunluğunu değerlendirmek için mutasyon tiplerinin girildiği veri tabanları mevcuttur. Yakın zamana kadar KF'de

Tablo 4. ABPA tanı kriterleri (37 no'lu kaynaktan derlenmiştir).

Majör Kriterler	Minör Kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • Akciğer grafisinde 1 cm çapında ve segmenter kollaps içeren yeni pulmoner infiltrasyon • Yüksek serum IgE düzeyleri (> 1000 IU/mL) • Yüksek aspergillus spesifik IgE (10-100 kat) • Pozitif aspergillus spesifik IgG • Eozinofili • Pozitif aspergillus antijen deri testi • Reversibl bronkokonstrüksiyon • Toraks tomografide santral bronşektazi 	<ul style="list-style-type: none"> • Balgam kültüründe <i>Aspergillus fumigatus</i> üremesi • Balgamda kahverengi/siyah plaklar • Geç deri testi reaksiyonu

oluşan organ hasarlarının sonuçlarına yönelik semptom temelli yaklaşımlar hastalığın ana tedavi yolunu oluşturuyordu. KFTR proteininin işlevinin daha iyi anlaşılması, ile altta yatan defekte yönelik tedaviler geliştirilmeye başlanmış bu yeni tedavi yöntemleri ile hastalık bambaşka bir yola girmiştir. Ancak çok pahalı olmaları nedeni ile ülkemiz ve birçok ülkede sağlık güvencelerinin geri ödeme kapsamında değildir. Ayrıca, bazı hastalar mutasyon veya yaşın uygun olmaması nedeni ile bu tedaviler için uygun değildir. Bu nedenle tüm hastalarda uygulanabilen semptomatik ve organ koruyucu tedaviler halen önemini korumaktadır.

KFTR proteininin yapımı ve fonksiyonlarını iyileştirmeyi hedefleyen modülatör tedaviler yüksek verimli tarama yöntemi ile geliştirilmiş, etkili ajanlardır. KFTR mutasyonları üzerindeki etkilerine göre:

1. Güçlendiriciler,
2. Düzelticiler,
3. Stabilizatörler,
4. Okuma ajanları,
5. Amplifikatörler adı altında beş başlıkta sınıflandırılmaktadır (36).

KFTR modülatörlerinden dört tanesi mutasyonu uygun hastalarda kullanım için FDA onayı almıştır. Bu ilaçların ve birçok yeni modülatör ilacın etkinlik ve güvenliği için klinik çalışmalar devam etmektedir. Güncel olarak kullanılan dört modülatör tedavi ve kullanılabilirliği yaş grupları Tablo 5'te gösterilmiştir (37).

2. Hava yolu temizlemede farmakolojik yaklaşımlar: KF balgamının yüksek viskozitesi; göreceli dehidrasyonundan ve mukus glikoproteinleri, denatüre deoksiribonükleik asit (DNA) ve aktin filamentleri gibi protein polimerleri dahil olmak üzere çeşitli makromoleküllerin etkileşiminden kaynaklanır (38).

KF hastaları için hava yolunun temizlenmesini kolaylaştıracak bazı farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır. İnhal DNAaz (Dornaz Alfa) (Pulmozyme nebul®); dejenere nötrofiller tarafından salınan denatüre DNA'nın uzun şeritlerini parçalayarak, pürülan KF balgamının viskozitesini azaltan ve sıvılaşmaya yardımcı olan bir endonükleazdır (38). Rutinde günde bir kez uygulanırken, ihtiyaç halinde günde iki doza çıkılabilir. İnhal hipertonik salin, KF'li hastaların hava yollarında mevcut olan yoğun mukusun hidratlanmasına yardımcı olur (39). Hipertonik salinin yüksek ozmolalitesinin, KF'de eksik olan sulu yüzey katmanını geçici olarak yeniden oluşturmak için hava yolundan su çektiği varsayılmaktadır (39).

Tablo 5. Güncel FDA onaylı KFTR modülatör tedaviler (39 no'lu kaynaktan derlenmiştir).

Modülatör Adı	Kullanım Yaşı	Uygun Mutasyonlardan Sık Görülenler*
İvacaftor	≥ 4 ay	G551d, S549N, G1349d, r117H, 3849 + 10 kbC → t
Lumacaftor/İvacaftor	≥ 2 yaş	F508del homozigot
Tezacaftor/İvacaftor	≥ 6 yaş	F508del homozigot, 154 uygun varyanttan biri için heterozigot
Elexacaftor/Tezacaftor/İvacaftor	≥ 6 yaş	F508del homozigot, F508del ve diğer herhangi bir varyant, 177 uygun varyanttan biri için heterozigot

*Tüm genlere <https://www.vertextreatments.com/> ulaşılabilir.

İnhale mannitol, hava yolu temizliği için DNAaz ve hipertonic salin kombinasyonunu tolere edemeyen veya buna iyi yanıt vermeyen KF'li yetişkin hastalarda hipertonic salinin yerine ikinci basamak seçenek olarak kullanılabilir (40). İnhale mannitol, bronşiyal aşırı duyarlılığı olan hastalarda bronkospazma neden olabileceğinden, başlangıç dozu deneyimli bir klinisyen eşliğinde spirometri ve oksijen satürasyonu takibi ile uygulanmalıdır (39). İnhale tedaviler için önerilen tedavi sırası; salbutamol, hipertonic salin, dornaz alfa ve hava yolu temizleme tedavisi (göğüs fizyoterapisi)/egzersiz, aerosol antibiyotikler veya uzun etkili antiastmatik ajanlar gibi diğer inhale tedaviler şeklindedir (41). İnhale ilaçlar aynı nebulizörde karıştırılmamalıdır çünkü bunun sonuçları bilinmemektedir.

3. Göğüs fizyoterapisi ve pulmoner rehabilitasyon: Kistik fibrozis hastalarında uygulanan pulmoner rehabilitasyon programı; hava yolu temizleme teknikleri, fiziksel aktivite danışmanlığı, oyun terapisi, inhalasyon tedavisi, hasta-aile eğitimi ve tedaviye uyum bileşenlerini kapsar. Pürülen ve yapışkan sekresyonlar KF'de hava yolu tıkanıklığı ve hava yolu hasarının önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle KF'li tüm hastalar salgıların temizlenmesi için göğüs fizyoterapisi kullanmaya teşvik edilmektedir. Hastaların kabul ve tercihleri yöntemlere göre farklılık gösterdiğinden, her hastaya çeşitli teknikler tanıtılmalıdır ve en uygun yöntem seçilmelidir. Farklı tekniklerin etkinlik açısından birbirlerine üstünlüğü yoktur (42). Daha fazla uyum için başka bir kişinin yardımı olmadan uygulanabilecek yöntemler önerilmelidir. Ekipmanın maliyeti dikkate alınmalı ve ucuz yöntemler önceliklendirilmelidir.

Göğüs duvar perküsyonu ve postural drenaj uygulama kolaylığı ve ekipman gerektirmemesi nedeni ile 1950'lerden beri sekresyon drenajını sağlamada KF bakımının temel taşlarından biri olmuştur (42,43). Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde geleneksel tekniğin yerini, büyük ölçüde ikinci bir kişinin yardımcı olmadan uygulanabilen yöntemler almıştır.

Bu yöntemler arasında "otojenik drenaj", "aktif solunum döngüsü" ve "huffing" gibi çeşitli nefes alma ve öksürme teknikleri yer alır (43) Ossilatuar cihazlar (Flutter®, Shaker®, Cor-net®, Acapella®, Quake®, Aerobika®) düşük maliyet ve kullanım kolaylığı nedeni ile avatajlıdır (43,44). Harici perküsyon yelekleri (The Vest™, ThAIRapy Vest®, SmartVest® ve Hayek Oscillator) daha yüksek maliyetli alternatif tıbbi cihazlardır (43,44). En uygun hava yolu temizleme tekniği,

yaş, bireysel tercih, yan etkiler, ekipman ve destek birey, maliyete ayrıntılı değerlendirilerek seçilmelidir. KF'li tüm bireyler mümkünse bir pulmoner rehabilitasyon programı tarafından yönlendirilen düzenli egzersiz yapmaya teşvik edilmelidir.

4. Enfeksiyonun önlenmesine yönelik yaklaşımlar: Aşılar ve patojenlerin sağlık sistemleri içerisinde bulaşmasını önlemeye yönelik enfeksiyon kontrol önlemleri bu başlık altında yer alır. KF'li hastalar tüm rutin çocukluk çağı aşılarını yaptırmalıdır. Viral solunum yolu enfeksiyonları, KF'e bağlı akciğer hastalığının alevlenmelerinin sık görülen nedenlerindedir. KF veya diğer kronik solunum yolu hastalıkları olanlar için her yıl tekrarlanan mevsimsel influenza aşısı özellikle önemlidir. Pnömonokok aşısı KF'li tüm hastalara uygulanmalıdır (45). Öncelikle 13 valanlı Konjuge Pnömonokok aşısı ve bu uygulamadan bir yıl sonra da 23 valanlı polisakkarit pnömonokok aşısı yapılması önerilir. Ayrıca, KF'li tüm hastalar, COVID-19'a (SARS-CoV-2) karşı aşılanmalıdır.

Kronik dirençli enfeksiyonlardan *P. aeruginosa*'ya karşı aşılama için çok sayıda çalışma yapılmış. Ancak klinik olarak etkin bir aşı henüz kullanıma girmemiştir.

5. Bronkodilatörler: Hava akışı tıkanıklığı, KF akciğer hastalığının temel bir özelliğidir. KF'li birçok hastada, beta-adrenerjik agonistlerin, antikolinergik ilaçların uygulanmasını takiben spirometrede FEV₁ değerinde akut iyileşme ile gösterilen bazı bronşiyal hiperreaktivite belirtileri görülür (46). KF kılavuzları, göğüs fizyoterapisinden hemen önce kısa etkili bronkodilatör ilaç verilmesini önermektedir. Nebulize hipertonic salin, mannitol veya antibiyotiklerin inhalasyonundan hemen önce, hava yolu hiperaktivitesinde kurtarıcı olarak ve astım varlığında kullanılmaları önerilir. Bu endikasyonların dışında, beta-agonistlerin kronik kullanımının akciğer fonksiyonuna, alevlenme sıklığına fayda sağlayıp sağlamadığını belirlemek için yeterli kanıt yoktur.

6. Antiinflamatuar tedavi (makrolidler, ibuprofen, inhale glukokortikoidler): KF'li hastaların hava yollarının baskın bir patolojik özellik nötrofilik inflamasyondur (47). İnflamatuar yanıt, enfeksiyonun yayılmasını önlemek için gerekli olarak görülse de, aşırı inflamatuvar yanıt hastalar için zararlı bulunmuştur (47). KF'de aşırı inflamatuvar yanıtın tedavisinde kronik azitromisin tedavisi yararlı bulunmuştur. Kronik olarak *P. aeruginosa* ile enfekte olan altı yaş ve üzeri hastalar için, azitromisin ile kronik tedavi önerilir (48). Altı aylıktan küçük çocuklar için *P. aeruginosa* için ilk pozitif kültür sırasında azitromi-

sine başlanması ve en az 18 ay devam edilmesi önerilir (49). İnatçı *P. aeruginosa* enfeksiyonu olanlarda tedaviye daha uzun süre devam edilebilir. *P. aeruginosa* ile enfekte olmayan hastalara rutin olarak azitromisin önerilmez, ancak tüm diğer tedavileri kullanmalarına rağmen sık sık akciğer alevlenmeleri yaşayan hastalarda kullanılabilir (49). Makrolidlerin KF akciğer hastalığını iyileştirme mekanizmaları belirsizdir ancak enfekte edici bakteriler üzerinde doğrudan etkileri ve/veya KF akciğerinde görülen aşırı inflamatuvar yanıtı baskılayarak KF akciğer hastalığında faydalı olabileceğine dair artan kanıtlar vardır (50).

Çocuklar için yaklaşık 10 mg/kg (doz başına maksimum 500 mg'a kadar) ve yetişkinler için 500 mg/gün kullanarak haftada üç gün şeklinde reçete edilir (günaşırı) (49). Yetişkinlerde yapılan bir çalışma, 250 mg/gün dozunun da benzer şekilde etkili olduğunu göstermektedir, dolayısıyla günlük tedavi programına uymayı daha kolay bulan hastalar için günlük doz kullanılabilir (51). Tam dozda gastrointestinal yan etkiler gelişen az sayıda hasta için daha düşük bir doz kullanılabilir (yetişkin hastalar için haftada üç kez 250 mg) (51). Makrolid antibiyotikler QTc uzamasına neden olabilir ve aşırı kardiyak olay riski ile ilişkilidir. Başlangıçta QTc aralığı uzamış olanları tespit etmek için kronik azitromisine başlamadan önce bir elektrokardiyogram ile tarama yapılması, komplikasyonları önlemek için yeterli bulunmaktadır (51).

Oral ibuprofenin, hava yolu inflamasyonunu azaltan bir ajan olarak sınırlı bir rolü vardır. Akciğer fonksiyonu iyi olan 6 ila 17 yaş arası çocuklarda yüksek dozda ibuprofen kullanımı önerisi bir Cochrane incelemesi tarafından desteklenmektedir (52). İbuprofenin, daha ciddi akciğer hastalığı olan veya yaşça daha büyük hastalar için faydasını gösteren kanıtlar eksik olduğundan bu grup hastalarda önerilmez.

İnhale glukokortikoidler, ABPA'lı olgularda ve kesin astım semptomları olan KF hastaları için uygundur. Bu endikasyonlar dışında hastalara rutin olarak önerilmemektedir (52).

7. Enfeksiyon tedavisi ve profilaktik antibiyotik tedavisi: Akut ve kronik bakteriyel akciğer enfeksiyonları mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerdendir. Akut alevlenmelerde oral ve parantezal akut enfeksiyon tedavisi verilmelidir. İlk olarak *P. aeruginosa* üremesi tespit edildiğinde eradikasyon tedavisi yapılmalıdır. Eradikasyon tedavilerinde çeşitli çalışmalarda, inhale tobramisin, inhale kolistin, oral siprofloksasin ve bunların kombine edilmesi şeklinde farklı tedavi rejimleri kullanılmıştır. Bu antibiyotik

rejimlerinin eradikasyon başarıları arasında belirgin fark görülmemiş ve tam eradikasyon hiçbirleriyle sağlanamamıştır (53,54). Tedavi seçimi antibiyotik duyarlılığına göre yapılmalıdır. En sık tercih edilen iki-üç hafta süre ile intravenöz betalaktam + aminoglikozid tedavisidir (55,56).

Kronik kolonizasyon tanısı akciğerden elde edilen mikrobiyolojik (derin boğaz sürüntüsü ya da balgam) örneklerde, altı aydan uzun sürede, en az bir ay arayla ardarda alınan üç örnekte ya da son bir yılda alınan örneklerin %50'sinden fazlasında *P. aeruginosa* üremesi ile konulmaktadır (53). *P. aeruginosa* ile kronik enfeksiyon, akciğer fonksiyon kaybının hızlanması ve sağkalımın azalması için bağımsız bir risk faktörüdür (54). Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonunda, kültür duyarlılık sonuçlarına göre profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Profilaksiste amikasin, gentamisin ve kolistin IV formları nebül şeklinde kullanılabilirken, tobramisin direk hazır nebül formu mevcuttur. İnhale tobrabimisin; 300 mg'lık nebül formunda 2x1 olarak kullanılır.

Kistik Fibroziste Akut Pulmoner Alevlenmeler

KF hastalığında kronik ilerleyici akciğer hasarı zemininde, aralıklı kötüleşme ile giden epizodlara akut pulmoner alevlenme (APA) denilmektedir ve akciğer hastalığının progresyonu, spirometride FEV₁ düşüşü, buna bağlı artan mortalite ile ilişkilidir (55). Düşük yaşam kalitesi ve artan sağlık maliyetleri de ek sorunlardır.

Pulmoner alevlenme tanımı için değişik çalışmalarda çeşitli kriterler kullanılmıştır. Sık olarak kullanılan Fuchs kriterlerine göre,

1. Balgam miktarı/renginde değişiklik,
2. Artmış/yeni başlayan hemoptizi,
3. Artmış öksürük,
4. Artmış dispne,
5. Halsizlik/yorgunluk,
6. > 38°C ateş,
7. Anoreksi/kilo kaybı,
8. Sinüslerde ağrı/hassasiyet,
9. Sinüs akıntılarında değişiklik,
10. Fizik muayenede solunum sistemi bulgularında değişiklik,
11. FEV₁'de ≥ %10 azalma veya
12. Yeni ortaya çıkan radyolojik değişiklikler.

Belirti ve bulgularından en az dördünün pozitif olması halinde tanı konulabilir (55).

KF hastalarında akciğer fonksiyon kaybı önemli bir oranda pulmoner alevlenmelerden kaynaklanır ve alevlenmeler sonrasında akciğer fonksiyonlarındaki düşüş tam olarak geri döndürülemeyebilir (56).

Pulmoner alevlenmelerin tedavisi genellikle antibiyotikleri ve artmış hava yolu klirensi yöntemleri ve daha yüksek kalori alımını içerir (55). KF hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan APA'ların erken tanı ve tedavisi takipte en önemli yaklaşımlardan biridir.

Oral, inhale ve intravenöz formlarda tedavi kombinasyonlarını içeren antibiyoterapi seçenekleri alevlenmelerde hasta bazlı değerlendirmelerle uygulanmaktadır. Tedavi yanıtını etkileyen en önemli faktörlerden biri, semptomların başlangıcından tedavi başlangıcına kadar geçen sürenin uzunluğudur (55,56). Deneyimli merkezlerde takip ile bu süre kısalabilir ve daha etkin tedavi verilebilir. KF hastalarında en sık APA nedeni olan *P. aeruginosa*, antip-södomonal beta-laktam antibiyotikler (tikarsilin, piperasilin, seftazidim, sefoperazon, karbapenemler vb.) ve aminoglikozid/florokinolon kombinasyonu ile tedavi edilebilirken; yaş ilerledikçe antibiyotik direnci gelişmesi nedeniyle tedavi seçimi zorlaşabilir. *P. aeruginosa* için ikili antibiyotik tedavisi (antip-södomonal beta-laktam ve aminoglikozid/florokinolon kombinasyonu) sık kullanılmaktadır (55,56).

Tedavi yanıtının izleminde klinisyenler en çok başlangıç semptomlarının gerilemesini ve spirometri sonuçlarında iyileşmeyi kullanmaktadır. KF hastalarının APA tedavisi ile semptom yanıtının incelenmesinde Kistik Fibrozis Günlük Kronik Solunum Yolu Enfeksiyonu Semptom Skalası [Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary Chronic Respiratory Infection Symptom Scale (CFRSD-CRISS)] ve Kistik fibrozis Solunum Semptomu Revize Anket Skalası [Cystic Fibrosis Questionnaire-revised Respiratory Symptom Scale (CFQ-R)] kullanılmaktadır (57,58).

Tedavi süresi en sık 14 gün olarak belirlenmiş olsa da hastaların %10'unun 23 gün ve üzeri tedavi aldığı; ciddi akciğer tutulumu olan ($FEV_1 < \%50$) olan hastaların ise ortalama iki gün daha uzun süre tedavi aldığı belirlenmiştir (59). Ancak sistematik meta-analizlerde antibiyotik seçiminde olduğu gibi tedavi süresinde de belirlenmiş net bir süre yoktur (61).

Kistik Fibroziste Akciğer Transplantasyonu

International Society for Lung and Heart Transplantation cemiyetinin (ISHLT) en son yayınlanan yetişkin akciğer nakil verilerine göre yılda yaklaşık 4500 akciğer nakli uygulanmakta olup, KF, akciğer nakil endikasyonları içinde üçüncü en sık endikasyondur (60). Pediatrik akciğer nakil verilerine göre ise yılda yaklaşık 110-130 arasında akciğer nakli uygulanmaktadır ve 6-10 yaşları arasında (%48.1) ve 11-17 yaşları arasında (%65.4) en sık akciğer nakil endikasyonu KF'dir (60,61).

Günümüzde KF'de akciğer nakli ile ilgili tecrübelerin artması ile nativ akciğeri yerinde bırakmanın, enfektif sekresyonların kontaminasyonu ile nakledilen akciğerin sağlığını tehdit ettiği ve ameliyat sonrası rekürren enfeksiyon riskine yol açarak nakil başarısını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu sebeplerle KF'li hastalar için önerilen yaklaşım çift akciğer transplantasyonudur (62).

KAYNAKLAR

1. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522-6.
2. <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2022/11/UKKS-2021-raporu-2.pdf>
3. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
4. Elborn Js. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2016; 388: 2519-31.
5. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998; 132: 255.
6. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373: 1891-904.
7. Keating CL, Liu X, Dimango EA. Classic respiratory disease but atypical diagnostic testing distinguishes adult presentation of cystic fibrosis. *Chest* 2010; 137: 1157-63.
8. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017; 181: 4-15.e1.
9. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 498-503.
10. Cystic fibrosis: Terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-35.
11. Çolak Y, Nordestgaard BG, Afzal S. Morbidity and mortality in carriers of the cystic fibrosis mutation CFTR Phe508del in the general population. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000558.
12. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *J Pediatr* 2017; 181: 45-51.e1.

13. Ulusal Yenidoğan Tarama Programı Kistik Fibrozis Taraması Ter Testi Rehberi. <http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/bilgi-dokumanlar/kitaplar/1002-yenidoğan-tarama-programi-kistik-fibrozis-taramasi-ter-testi-rehberi.html>
14. Wagener JS, Sontag MK, Accurso FJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 309-15.
15. Denning CR, Huang NN, Cuasay LR, et al. Cooperative study comparing three methods of performing sweat tests to diagnose cystic fibrosis. *Pediatrics* 1980; 66: 752-7.
16. Collins FS. Cystic fibrosis: Molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256: 774-9.
17. 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): 73-93.
18. Wucherpfennig L, Wuennemann F, Eichinger M, et al. Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Detects Onset and Progression of Chronic Rhinosinusitis from Infancy to School Age in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2023; 20: 687-97.
19. Kang SH, Dalcin Pde T, Piltcher oB, Migliavacca R. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: Update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol* 2015; 41: 65-76.
20. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120: 533-40.
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.
22. Dodge JA. Male fertility in cystic fibrosis. *Lancet* 1995; 346: 587-8.
23. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1888-96.
24. Merkel PA. Rheumatic disease and cystic fibrosis. *Rthritis Rheum* 1999; 42: 1563-71.
25. 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.
26. Cole PJ. Inflammation: A two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986; 147: 6-15.
27. Cohen Ts, Prince A. Cystic fibrosis: A mucosal immunodeficiency syndrome. *Nat Med* 2012; 18: 509-19.
28. 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.
29. <https://www.ecfs.eu/news/ecfs-patient-registry-annual-data-report-2018>
30. Chew SC, Kundukab B, Seviour T, et al. Dynamic remodeling of microbial biofilms by functionally distinct exopolysaccharides. *MBio* 2014; 5: e01536-14.
31. 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.
32. 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.
33. Courtney JM, Dunbar KE, McDowell A, et al. clinical outcome of *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis adults. *J Cyst Fibros* 2004; 3: 93-8.
34. Martiniano SL, Nick JA, Daley CL. Nontuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* 2016; 37: 83-96.
35. Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2010; 137: 171-6.
36. Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, et al. CFTR modulator therotyping: Current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros* 2019; 18: 22-34.
37. Nayır Büyüksahin H, Doğru D. Kistik Fibrozis Tedavisindeki Yenilikler. Çaltepe G (editör). *Kistik Fibrozis ve Gastrointestinal Sistem. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023: 51-6.*
38. Shak S. Aerosolized recombinant human DNase I for the treatment of cystic fibrosis. *Chest* 1995; 107 (2 Suppl): 65-70.
39. Goralski JL, Wu D, Thelin WR, Boucher RC, Button B. The in vitro effect of nebulised hypertonic saline on human bronchial epithelium. *Eur Respir J* 2018; 51: 1 702652.
40. Bilton D, Robinson P, Cooper P; CF301 Study Investigators. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: An efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38: 1071-80.
41. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA. Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 957-69.
42. Trimble A, Zeman K, Wu J, et al. Effect of airway clearance therapies on mucociliary clearance in adults with cystic fibrosis: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2022; 17: e0268622.
43. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al. Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54: 522-37.
44. 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.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Vaccine Recommendations. 2019. Available <https://www2a.cdc.gov/vaccines/m/pneumo/pneumo.html> (Accessed on January 07, 2021).no abstract available
46. Weinberger M. Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 77-85.
47. Roesch EA, Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis: An update. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53: 30-50.
48. 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.
49. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M et al. OPTIMIZE Study Group. Azithromycin for Early *Pseudomonas* Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1177-87.
50. Wagner T, Burns JL. Anti-inflammatory properties of macrolides. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 75-6.

51. Wolter J, Seeney S, Bell S, et al. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: A randomised trial. *J Thorax* 2002; 57: 212.
52. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD001505.
53. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, et al. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017; 16: 395-400.
54. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 91-100.
55. 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.
56. 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.
57. Goss CH, Edwards TC, Ramsey BW, et al. Patient-reported respiratory symptoms in cystic fibrosis. *Cyst Fibros* 2009; 8: 245-52.
58. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, et al. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest* 2009; 135: 1610-8.
59. West NE, Beckett VV, Jain R, et al. STOP investigators. Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Physician treatment practices and outcomes for individuals with cystic fibrosis with pulmonary Exacerbations. *J Cyst Fibros* 2017; 16: 600-6.
60. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 1042-55.
61. Hayes D Jr, Cherikh WS, Chambers DC, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric lung and heart-lung transplantation report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 1015-27.
62. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 782-95.