

5. Gebelikte Kistik Fibrozis

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, yaşam süresindeki belirgin uzama ve kistik fibröz transmembran regülatör (KFTR) modülatör tedavilerindeki gelişmeler sayesinde giderek daha fazla sayıda kadının gebelik planlayabildiği kronik multisistemik bir hastalıktır. Gebelik öncesi değerlendirme, gebelik süresince multidisipliner izlem ve doğum sonrası uygun yönetim hem maternal hem de fetal sonuçların iyileştirilmesinde temel öneme sahiptir. Anne adayının akciğer fonksiyonları, beslenme durumu, kistik fibroze bağlı diyabet varlığı, kronik enfeksiyonlar ve kullanılan tedaviler gebelik sonuçlarını doğrudan etkileyen başlıca faktörlerdir. Son yıllarda KFTR modülatörlerinin gebelik ve emzirme dönemindeki güvenilirliği ile ilgili giderek artan sayıda gözlemsel veri yayınlanmış, ancak uzun dönem anne ve çocuk sonuçlarına ilişkin kanıtlar halen sınırlı kalmıştır. Prenatal modülatör maruziyetinin yenidoğan tarama testlerini etkileyebilmesi ve doğum sonrası izlem gerektirebilmesi de önemli bir klinik konu olarak öne çıkmaktadır. Bu kitap bölümünde, kistik fibrozisli gebelerde prekonsepsiyon danışmanlığı, gebelikte fizyolojik ve klinik değişiklikler, KFTR modülatör tedavilerinin güncel durumu, maternal ve fetal sonuçlar ile doğum ve emzirme dönemine ilişkin güncel kanıtlar kapsamlı şekilde gözden geçirilmiştir.

1. Giriş

Kistik fibrozis (KF), fistik fibröz transmembran regülatör (KFTR) genindeki mutasyonlar sonucu gelişen, otozomal resesif genindeki mutasyonlar sonucu gelişen, otozomal resesif geçişli multisistemik bir hastalıktır. Bozulmuş klor ve bikarbonat transportu nedeniyle; solunum sistemi, gastrointestinal sistem, pankreas, hepatobiliyer sistem ve üreme sistemi başta olmak üzere birçok organ etkilenmektedir. Geçmişte çocukluk çağında mortalitesi yüksek olan hastalık, son yıllarda multidisipliner bakımın gelişmesi ve özellikle KFTR modülatör tedavilerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte kronik erişkin hastalığı haline dönüşmüştür. Günümüzde birçok ülkede KF'li bireylerin yaşam beklentisi 60 yaşın üzerine çıkmış olup, erişkin hasta popülasyonu çocuk hasta sayısı-

nı aşmaya başlamıştır. Bu gelişmeler, eğitim, kariyer planlaması, aile kurma ve gebelik gibi daha önce ikincil planda kalan konuların klinik pratiğin önemli bileşenleri haline gelmesini sağlamıştır (1-4). İlk olarak ivakaftor (IVA), ile başlayan bu süreç, daha sonra lumakaftor/ivakaftor (LUM/IVA) ve tezakaftor/ivakaftor (TEZ/IVA) kombinasyonları ile devam etmiş; ancak gerçek dönüm noktası 2019 yılında eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor (ETI) kombinasyonunun klinik uygulamaya girmesi ile olmuştur (1,2). Bu üçlü kombinasyon, akciğer fonksiyonlarında anlamlı düzelme, ter klor düzeylerinde belirgin azalma, vücut kitle indeksinde artış, pulmoner alevlenmelerde azalma ve yaşam kalitesinde kayda değer iyileşme sağlamıştır (1,2). Kadınlarda fertilitenin artması, özellikle ETI tedavisinin yaygınlaşması sonrasında daha belirgin hale gelmiştir. ETI tedavisi ile servikal

mukusun viskozitesinin azalması, beslenme durumunun düzelmesi, ovulasyonun normale dönmesi ve genel sağlık durumundaki iyileşme spontan gebelik oranlarında anlamlı artış sağlamıştır (1-5). Amerika Birleşik Devletleri Kistik Fibrozis Vakfı verilerine göre gebelik sayısı 2019 yılında yaklaşık 310 iken, 2024 yılında 650'nin üzerine çıkmıştır (5). Benzer artış Fransa ve İtalya ulusal kayıtlarında da gösterilmiştir (1-5). Günümüzde KF'li kadınların önemli bir kısmı başarılı gebelikler geçirebilmektedir. Ancak gebelik yönetimi halen yüksek riskli gebelik kapsamında değerlendirilmektedir. Maternal akciğer fonksiyonları, beslenme durumu, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ilişkili diyabet (KFİD), kronik enfeksiyonlar ve kullanılan KFTR modülatörlerinin fetal güvenliği gebelik sonuçlarını doğrudan etkileyen temel faktörlerdir (4-7). KFTR modülatörleri, hastalığın temel moleküler mekanizmasını hedefleyen ilk tedavilerdir. Bununla birlikte gebelikte bu ilaçların güvenliği konusunda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Mevcut bilgiler gözlemsel çalışmalar, ulusal kayıtlar ve olgu serilerine dayanmaktadır. Tedavinin kesilmesi maternal klinik kötüleşmeye neden olabilirken, gebelik boyunca devam edilmesinin fetal güvenliği konusunda halen belirsizlikler bulunmaktadır. Gebeliğin yalnızca fiziksel değil psikolojik etkileri de önemlidir. Yakın zamanda yayımlanan sistematik derleme, KF'li bireylerin gebelik ve ebeveynlik sürecinde umut, kaygı, suçluluk duygusu, yaşam beklentisi endişeleri ve çocuklarına hastalığı aktarma korkusu gibi karmaşık psikososyal deneyimler yaşadıklarını ortaya koymuştur (3). Buna karşın ebeveynlik birçok hasta için yaşam amacını güçlendiren ve tedaviye uyumu artıran önemli bir motivasyon kaynağı olarak tanımlanmaktadır (3). Günümüzde KF merkezlerinde gebelik planlaması ve kontrasepsiyon danışmanlığı rutin bakımın ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmektedir.

Bu kitap bölümünde, KF'li kadınlarda; gebelik öncesi değerlendirme, fertilité, maternal ve fetal sonuçlar, KFTR modülatör tedavilerinin gebelikte kullanımı, doğum yönetimi, emzirme, genetik danışmanlık başlıkları güncel literatür ışığında multidisipliner izlem ilkeleri ile ele alınacaktır.

II. FERTİLİTE, GEBELİK ÖNCESİ DEĞERLENDİRME VE GENETİK DANIŞMANLIK

Kistik fibrozis tedavisindeki gelişmeler, daha önce nadiren gündeme gelen aile planlaması, fertilité ve gebelik konularını günümüzde erişkin KF bakımının ayrılmaz bir parçası haline getirmiştir. Güncel literatürler, gebelik planlayan tüm kadınların multidisipli-

ner ekip tarafından prekonsepsiyon döneminden itibaren değerlendirilmesini önermektedir (1,2,4,7,8).

1. Kadınlarda Fertilité

Geçmişte KF'li kadınlarda fertilitenin ciddi derecede azaldığı düşünülmekteydi. Ancak günümüzde infertilitenin mutlak olmadığı, kadınların önemli bir kısmının spontan olarak gebe kalabildiği bilinmektedir. Buna rağmen infertilite oranı genel popülasyona göre daha yüksektir ve yaklaşık %24-35 arasında bildirilmektedir (9). Servikal mukusun viskozitesinin artması ve sperm geçişinin zorlaşması, kronik sistemik inflamasyon, tekrarlayan genital enfeksiyonlar, malnütrisyon ve düşük vücut kitle indeksi, hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın etkilenmesi, KFİD, ileri akciğer hastalığına bağlı kronik hipoksi, kadınlarda fertilitenin azalmasına katkıda bulunan başlıca mekanizmalardır (8). Özellikle servikal mukusun dehidratasyonu ve artmış viskozitesi, fertilitenin azalmasında en önemli mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda KFTR modülatör tedavilerinin servikal sekresyonları daha fizyolojik hale getirmesiyle spontan gebelik oranlarında belirgin artış bildirilmiştir (1,2,4).

2. KFTR Modülatörlerinin Fertilité Üzerine Etkisi

KFTR modülatör tedavilerin klinik kullanıma girmesi, kadın fertilitesi üzerinde değişikliklere neden olmuştur. ETİ kullanan birçok kadında daha önce infertil kabul edilmelerine rağmen spontan gebelikler bildirilmiştir (1,2,4). Bu nedenle günümüzde ETİ başlanacak üreme çağındaki kadınlara, fertilitenin artabileceği konusunda bilgi verilmesi ve etkin kontrasepsiyon veya gebelik planlamasının tedavi başlamadan önce tartışılması önerilmektedir (1,2,4).

3. Gebelik Planlaması, Prekonsepsiyon Değerlendirme, Genetik Danışmanlık

Gebelik mümkün olduğunca planlı olmalıdır. Gebelik planlayan her hastada ayrıntılı multidisipliner değerlendirme yapılmalıdır. Gebelik öncesinde; akciğer fonksiyonları (özellikle FEV₁), beslenme durumu ve vücut kitle indeksi, pankreas yetmezliği, KFİD varlığı, kronik *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) veya *Burkholderia cepacia* kolonizasyonu, karaciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, kullanılan ilaçlar, KFTR modülatör tedavisinin sürdürülüp sürdürülmeyeceği, ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (1,2,4). İtalyan Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi'nin 2016-2023 verilerine göre gebelik öncesi kadınların klinik durumları önceki yıllara kıyasla belirgin olarak daha iyidir.

Ortalama FEV₁ ve vücut kitle indeksi daha yüksek olup, ağır akciğer hastalığı bulunan gebe sayısı %5'in altındadır (4). Bu durum başarılı gebelik oranlarının artmasına önemli katkı sağlamıştır (4). Beslenme yetersizliği bulunan olgularda gebelik öncesinde enerji ve protein desteği sağlanmalı, pankreatik enzim replasmanı optimize edilmelidir (4). Modern KF bakımının en önemli bileşenlerinden biri genetik danışmanlıktır. Coulter ve arkadaşlarının 2026 yılında yayımladığı çalışmada 237 erişkin KF hastasının görüşleri değerlendirilmiştir. Hastaların %27'sinin genetik danışmanlığı daha önce hiç duymadığı, %71'inin ise bugüne kadar genetik danışmanlık hizmeti almadığı gösterilmiştir. Buna karşın danışmanlık almayan bireylerin %54'ü bu hizmetin kendileri için "orta derecede" veya "çok yararlı" olacağını ifade etmiştir (7). Hastalar özellikle; "çocuğuma hastalığı geçirir miyim?", gebelik sağlığını bozacak mı?", ilaçları bırakmalı mıyım? sorularına cevap aramış ve doktorlardan yeterli bilgi alamadığını bildirmiştir. Bu bulgular, genetik danışmanlığın yalnızca genetik risk hesaplaması değil, aynı zamanda psikososyal destek ve ortak karar verme sürecinin de önemli bir bileşeni olduğunu göstermektedir (7). Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğundan, gebelik planlayan tüm hastalarda partnerin KFTR mutasyon taşıyıcılığı araştırılmalıdır. Partner taşıyıcı değilse çocukların tamamı taşıyıcı olacak, ancak hasta olmayacaktır. Partner taşıyıcı ise her gebelikte; %25 hasta çocuk, %50 taşıyıcı çocuk, %25 tamamen sağlıklı çocuk doğma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle günümüzde uluslararası rehberler partner taşıyıcılık analizini standart yaklaşım olarak önermektedir (7).

4. Prenatal Tanı ve Yardımcı Üreme Teknikleri

Taşıyıcı çiftlerde; koryon villus örnekleme, amniyosentez, preimplantasyon genetik test (PGT-M), in vitro fertilizasyon (IVF), intrauterin inseminasyon, gamet kriyoprezervasyonu seçenekleri ayrıntılı olarak tartışılmalıdır (7). Coulter ve arkadaşları, özellikle yüksek etkili KFTR modülatörlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte yardımcı üreme tekniklerine olan ilginin arttığını ve hastaların bu konuda daha fazla danışmanlık talep ettiğini bildirmiştir (7).

III. GEBELİKTE MATERNAL DEĞERLENDİRME

Gebelikte başarılı maternal ve fetal sonuçların elde edilmesinde en önemli belirleyici faktör, gebelik öncesindeki klinik durumdur. Günümüzde KF'li kadınların önemli bir kısmı başarılı gebelikler geçirebilmekle birlikte, gebelik süreci halen yüksek riskli olarak kabul edilmekte ve deneyimli multidisipliner

ekipler tarafından izlenmesi önerilmektedir. Gebelik boyunca pulmonoloji, perinatoloji, kadın hastalıkları ve doğum, beslenme, endokrinoloji, anesteziyoloji, fizyoterapi ve gerektiğinde yenidoğan uzmanlarının koordineli çalışması maternal ve neonatal sonuçları belirgin biçimde iyileştirmektedir (1-7).

1. Gebelik Öncesindeki Klinik Durum ve Solunum Fonksiyonlarının İzlenmesi

Gebelik öncesindeki solunum fonksiyonları, beslenme durumu ve komorbid hastalıklar gebelik prognozunu belirleyen temel parametrelerdir. Kistik Fibrozis Kayıt Sistemlerinin verileri, KFTR modülatörlerinin yaygın kullanımıyla birlikte gebelik öncesi kadınların klinik durumunun önceki yıllara göre belirgin şekilde iyileştiğini göstermektedir (4,5). Gebelik başlangıcında kadınların ortalama yaşı 31,8 yıl, medyan vücut kitle indeksi (VKİ) 21,6 kg/m² ve medyan beklenen FEV₁ değeri %79,7 olarak bildirilmiştir (4). Ağır akciğer hastalığı (çok düşük FEV₁) veya belirgin malnütrisyon yalnızca olguların küçük bir bölümünde (<%5) görülmüştür (4). Bu veriler, gebelik planlamasının klinik stabilite döneminde yapılmasının önemini desteklemektedir. Kistik fibroziste mortalitenin temel nedeni ilerleyici akciğer hastalığıdır. Bu nedenle gebelik boyunca solunum fonksiyonlarının yakın takibi esastır. Semptom sorgulaması (öksürük, balgam, dispne), solunum fonksiyon testleri (özellikle FEV₁), oksijen satürasyonu, gerektiğinde arter kan gazı, solunum yolu kültürleri, pulmoner alevlenme bulguları gebelikte düzenli olarak değerlendirilmelidir (1,2,4). İleri akciğer hastalığı bulunan olgularda bireyselleştirilmiş değerlendirme yapılmalı ve gebelik boyunca daha sık kontrol planlanmalıdır (1,4). Nash ve arkadaşlarının uluslararası çalışmasında, gebelik sırasında KFTR modülatör tedavisinin kesilmesi bazı hastalarda hızlı klinik kötüleşme ve akciğer fonksiyonlarında belirgin azalma ile ilişkilendirilmiştir. Klinik kötüleşme gelişen kadınların önemli bir bölümünde tedavi yeniden başlandığında solunum durumunda düzelme gözlenmiştir (1). Bu bulgu, modülatör tedavisinin kesilmesi kararının yalnızca fetal riskler değil, maternal yararlar da dikkate alınarak verilmesi gerektiğini göstermektedir.

2. Pulmoner Alevlenmelerin Yönetimi

Gebelik sırasında gelişen pulmoner alevlenmeler hem anne hem de fetus için ciddi risk oluşturabilir. Hipoksemi, sistemik inflamasyon ve enfeksiyon preterm doğum, intrauterin büyüme geriliği ve maternal klinik kötüleşmeye neden olabilir. Pulmoner alevlenme yönetiminde, erken tanı, solunum kültürüne uygun

antibiyotik tedavisi, havayolu temizleme tedavilerinin artırılması, gerektiğinde intravenöz antibiyotik, yakın fetal izlem, genel prensiplerdir (9). Gebelikte kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde obstetrik güvenlik dikkate alınmalı, ancak etkili enfeksiyon tedavisinden kaçınılmamalıdır. Kontrol altına alınmayan enfeksiyonun oluşturduğu risk çoğu zaman uygun antibiyotik tedavisinin olası fetal riskinden daha yüksektir (9).

3. Kronik Solunum Yolu Enfeksiyonları

Kistik fibrozisli kadınlarda sık görülen kronik etkenler; *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* kompleksi, *Achromobacter* türleri, özellikle ileri akciğer hastalığında önem taşır. *Burkholderia cepacia* kompleksi kolonizasyonu, daha ağır akciğer hastalığı ve daha kötü maternal prognoz ile ilişkilendirildiğinden bu hastalarda gebelik planlaması bireysel olarak değerlendirilmelidir (9, 10).

4. Beslenme Durumu

Beslenme durumu, gebelik sonuçlarını etkileyen en önemli değiştirilebilir faktörlerden biridir. Gebelik öncesinde yeterli beslenme rezervlerinin sağlanması; fetal büyüme, doğum ağırlığı, maternal kas kütesinin korunması, pulmoner fonksiyonların devamı açısından kritik öneme sahiptir. Yakın tarihli çalışmalarda gebelik başlangıcındaki medyan VKİ 21,6 kg/m² olarak bildirilmiş olup, önceki dönemlere göre anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (4). Bununla birlikte gebelik sonrasında ve postpartum ilk yılda VKİ'de azalma eğilimi devam etmektedir (4). Bu nedenle doğum sonrası beslenme desteği de en az gebelik dönemi kadar önemlidir. Gebelik boyunca; yüksek kalorili diyet, yeterli protein alımı, pankreatik enzim replasmanının sürdürülmesi, yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) izlenmesi, demir ve folat desteği, gerektiğinde enteral beslenme desteği önerilen temel yaklaşımlardır (1,8,9).

5. Kistik Fibrozis ilişkili Diyabet (KFİD) ve Diğer Komorbiditeler

KFİD erişkin kadınlarda en sık görülen komorbiditelerden biridir. Güncel literatürde gebelerin %21,6'sında KFİD saptanmış ve KFİD bulunan kadınlarda; preterm doğum oranı %40,6, sezaryen oranı ise %81,2 olarak bildirilmiştir (4). Bu oranlar, diyabeti olmayan kadınlardan belirgin şekilde yüksek olarak bildirilmiştir (4). Bu nedenle gebelik öncesinde glisemik kontrol optimize edilmeli, gebelik boyunca yakın kan şekeri takibi yapılmalı ve insülin tedavisi gerektiğinde geciktirilmemelidir (4,8,9). Gebelik öncesinde; KF

ilişkili karaciğer hastalığı, portal hipertansiyon, osteoporoz, böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon durumları ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Özellikle ileri karaciğer hastalığı bulunan olgularda maternal komplikasyon riski arttığından gebelik kararı deneyimli merkezlerde verilmelidir (8,9).

IV. GEBELİKTE KFTR MODÜLATÖR TEDAVİLERİ

Son 10 yılda KFTR modülatörlerinin klinik kullanıma girmesi, yalnızca yaşam süresini uzatmakla kalmamış, aynı zamanda fertilitate ve gebelik oranlarında da belirgin artışa yol açmıştır (1,8,9). Günümüzde klinik kullanımda bulunan başlıca KFTR modülatörleri; IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA ve ETI kombinasyonudur. Bunlara ek olarak, daha uzun etkili yeni nesil üçlü KFTR modülatörü olan vanzakaftor/tezakaftor/deutivakaftor (VTD), Faz III klinik çalışmalarda etkinliğini göstermiş ve 2024-2025 yıllarında bazı ülkelerde düzenleyici onay alarak klinik kullanıma girmiştir (12-14). Bunlar arasında özellikle ETI, F508del mutasyonu taşıyan hastalarda sağladığı belirgin klinik yarar nedeniyle günümüzde en yaygın kullanılan tedavi haline gelmiştir (4,12-14). Kistik fibrozis yönetiminde en önemli tartışma konularından biri, gebelik sırasında KFTR modülatör tedavisinin sürdürülüp sürdürülmemesi gerektiğidir.

1. Gebelikte KFTR Modülatörlerinin Kullanımı

Gebelikte ilaç kullanımına ilişkin en önemli sorun, maternal yarar ile fetal güvenlik arasındaki dengenin kurulmasıdır. Randomize kontrollü çalışma bulunmadığından mevcut bilgiler; gözlemsel çalışmalar, ulusal kayıtlar, olgu serileri, farmakokinetik araştırmalar üzerine dayanmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda yayımlanan çalışmaların ortak sonucu, KFTR modülatörlerinin kesilmesinin bazı kadınlarda ciddi klinik kötüleşmeye yol açabileceği, buna karşılık gebelik boyunca kullanımına bağlı belirgin bir teratojenik sinyalin henüz gösterilemediğidir (1,2,4,14). Bununla birlikte plasental geçişin olduğu bilinmekte, uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar ve çocukluk çağı güvenlik verileri henüz yeterli düzeye ulaşmamıştır. Juvenil hayvan modellerinde IVA maruziyeti sonrasında katarakt gelişiminin gösterilmiş olması nedeniyle, IVA içeren KFTR modülatörlerine prenatal veya postnatal dönemde maruz kalan bebeklerde oftalmolojik değerlendirme önerilmektedir (9,10). Iva-
caftor ilk geliştirilen KFTR potansiyatörüdür. Nash ve arkadaşlarının uluslararası çalışmasında bildirilen 64 gebeliğin 31'inde IVA kullanılmıştır (1). Kadınlara önemli bir kısmı tedaviye gebelik boyunca devam

etmiş, bir bölümünde ise fetal maruziyeti azaltmak amacıyla ilaç kesilmiştir (1). İlaçın kesildiği kadınların bazılarında; FEV₁ düşüşü, pulmoner alevlenme, kilo kaybı, genel klinik kötüleşme gelişmiş ve tedavi yeniden başlatılmıştır. Yeniden başlanan olguların büyük kısmında klinik iyileşme gözlenmiştir (1). Bu gözlem, IVA'nın yalnızca yaşam kalitesini değil maternal fizyolojik rezervi de koruduğunu düşündürmektedir. Lumacaftor/ivacaftor kombinasyonu özellikle F508del homozigot hastalarda kullanılmaktadır. Nash ve arkadaşlarının çalışmasında 26 gebelikte bu kombinasyon kullanılmıştır. Canlı doğumların büyük bölümünde majör konjenital anomali bildirilmemiştir (1). Bazı kadınlarda gebeliğin erken döneminde tedavi kesilmiş olmasına rağmen ilerleyen haftalarda pulmoner kötüleşme nedeniyle yeniden başlanmıştır. Araştırmacılar, mevcut verilerin fetal açıdan güven verici olduğunu, ancak hasta sayısının kesin sonuç çıkarmak için yeterli olmadığını vurgulamıştır (1). Tezacaftor/ivacaftor ile gebelik deneyimi daha sınırlıdır. Nash ve arkadaşlarının çalışmasında yalnızca 7 gebelik bildirilmiştir. Bu olgularda; belirgin maternal toksisite, ilaç ilişkili fetal malformasyon bildirilmemiştir. Ancak hasta sayısı oldukça düşük olduğundan güvenlik değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır (1). ETİ günümüzde KF tedavisinde bilinen en etkili KFTR modülatörüdür. İlaçın kullanıma girmesiyle birlikte spontan gebelikler artmış, infertil olduğu düşünülen birçok kadın gebe kalmış, maternal klinik durum belirgin düzelmiştir. Yakın zamanlı kayıt çalışmalarında gebeliklerin yaklaşık %37'si KFTR modülatörü kullanan kadınlarda gerçekleşmiştir (4). Bu dönemde; gebelik öncesi FEV₁ daha yüksek, VKİ daha iyi, ağır akciğer hastalığı daha az olarak bildirilmiştir (4). Bu sonuçlar ETİ'nin yalnızca fertilitiyi değil gebelik öncesindeki genel sağlık durumunu da iyileştirdiğini düşündürmektedir. Mevcut gözlemsel çalışmalarda; ETİ'nin kesilmesini izleyen haftalarda bazı kadınlarda, hızlı FEV₁ kaybı, pulmoner alevlenmeler, kilo kaybı, oksijen gereksiniminde artış bildirilmiştir (1). Bazı olgularda klinik kötüleşme o kadar belirgin olmuştur ki tedavi gebelik devam ederken yeniden başlanmıştır. Yeniden başlanan hastalarda akciğer fonksiyonlarının büyük ölçüde düzeldiği gösterilmiştir (1). Bugüne kadar yayımlanan çalışmaların ortak sonucu; KFTR modülatörlerine intrauterin maruziyet sonrası belirgin bir majör konjenital malformasyon artışının gösterilemediğidir. Nash ve arkadaşlarının uluslararası çalışmasında; 64 gebelik, 60 canlı doğum incelenmiş; araştırmacılar tarafından ilaçla ilişkili olduğu düşünülen neonatal komplikasyon bildirilmemiştir (1). Benzer şekilde, Amerika

Kistik Fibrozis Vakfı verileri, Avrupa Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi verileri, İtalya ulusal kayıt verileri de sağlıklı canlı doğum oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir (4-6). Bununla birlikte; mevcut çalışmaların gözlemsel olması, hasta sayısının sınırlı olması, uzun dönem nörogelişimsel verilerin bulunmaması nedeniyle kesin güvenlik değerlendirmesi yapmak henüz mümkün değildir.

Dolayısıyla günümüzde birçok merkezde karar bireyselleştirilmekte ve anne yararı ile olası fetal risk birlikte değerlendirilmektedir. Gebelik fizyolojisi ilaç farmakokinetiğini önemli ölçüde değiştirmektedir. Gebelik boyunca; plazma hacmi artar, renal klirens yükselir, hepatik enzim aktivitesi değişir, dağılım hacmi genişler. Bu fizyolojik değişiklikler KFTR modülatörlerinin serum konsantrasyonlarını da etkileyebilir. Magnas ve arkadaşlarının 2026 yılında yayımlanan farmakokinetik çalışması, gebelik sırasında özellikle tezacaftor ve ivacaftor maruziyetinde azalma meydana geldiğini göstermiştir (2). Araştırmacılar; gebelikte terapötik ilaç izleminin, bireyselleştirilmiş doz ayarlamalarının, postpartum yeniden değerlendirilmenin gelecekte önem kazanabileceğini belirtmiştir (2). Bu çalışma gebelikte ETİ farmakokinetiğini değerlendiren ilk ayrıntılı araştırmalardan biri olması nedeniyle literatürde önemli yer tutmaktadır (2).

2. KFTR Modülatörlerinde Anne Sütüne Geçiş ve Emzirme

Gebelik sonrasında en önemli klinik sorulardan biri, ETİ tedavisinin emzirme döneminde sürdürülüp sürdürülmeyeceğidir. Farmakokinetik çalışmalar, ETİ bileşenlerinin anne sütüne geçtiğini ve yalnızca anne sütü ile beslenen bebeklerin serumunda da düşük konsantrasyonlarda saptanabildiğini göstermiştir (15). Anne sütündeki ilaç düzeyleri maternal serum konsantrasyonlarından belirgin olarak daha düşük olmakla birlikte, bu bulgular emzirme döneminde yenidoğanın düşük düzeyde sistemik KFTR modülatör maruziyetine devam ettiğini ortaya koymaktadır. Bugüne kadar yayımlanan olgu sunumları ve küçük olgu serilerinde anne sütü aracılığıyla ETİ maruziyetine bağlı büyüme geriliği, gelişimsel bozukluk veya ciddi toksisite bildirilmemiştir. Bununla birlikte mevcut kanıtlar sınırlı olduğundan, emzirme kararı anneye sağlanan klinik yararlar ile bebek açısından olası riskler birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir. Uluslararası uzman görüşleri ve klinik uygulama önerileri doğrultusunda, anne sütü yoluyla ETİ maruziyeti bulunan bebeklerde yaşamın ilk yılında

karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi ve ayrıntılı oftalmolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir (9-11,14).

3. İn Utero KFTR Modülatör Tedavisi: Fetal Tedavide Yeni Ufuklar

Geleneksel yaklaşımda prenatal tanı, aileye genetik danışmanlık verilmesi ve gebelik yönetiminin planlanması amacıyla kullanılmaktaydı. Ancak yüksek etkili KFTR modülatörlerinin plasentayı terapötik düzeyde geçebildiğinin gösterilmesiyle birlikte prenatal dönemde tedavi kavramı da gündeme gelmiştir. Böylece KF, doğumdan önce farmakolojik olarak müdahale edilebilecek genetik hastalıklar arasında değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu yaklaşım henüz deneysel olmakla birlikte, son yıllarda yayımlanan olgu sunumları ve küçük olgu serileri oldukça umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır (15-17).

Fetal tedavinin temel biyolojik dayanağı, ETI kombinasyonunun plasental bariyeri etkili biçimde aşabilmesidir. Gebelik boyunca maternal dolaşımda bulunan ETI'nın umbilikal kord kanında da terapötik düzeylerde saptanması, ilacın fetüsün hedef organlarına ulaşabildiğini göstermektedir (2,15-17). Bu sayede fetüste ekspresyon gösteren mutant KFTR proteininin fonksiyonunun doğum öncesi dönemde düzeltilmesi teorik olmaktan çıkmış, biyolojik olarak mümkün olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle pankreas, barsak, akciğer ve erkek üreme sistemi gibi organların embriyolojik gelişiminin büyük ölçüde intrauterin dönemde tamamlandığı düşünüldüğünde, erken dönemde başlanan modülatör tedavisinin doğum sonrasında geri dönüşü olmayan organ hasarlarını önleyebileceği ileri sürülmektedir.

İlk dikkat çekici klinik gözlemler, ETI kullanan annelerden doğan KF'li bebeklerde beklenenden çok daha hafif klinik bulguların görülmesiyle başlamıştır. Bazı yenidoğanlarda immünreaktif tripsinojen (IRT) düzeylerinin normal bulunması ve standart yenidoğan tarama testlerinin negatif sonuç vermesi sonrası bu bebeklerin gerçekten KF olduğu doğrulanmış, ancak prenatal ETI maruziyetinin pankreas fonksiyonlarını koruyarak IRT düzeylerini normal sınırlarda tuttuğu düşünülmüştür (18). Bu bulgu, prenatal tedavinin yalnızca semptomları azaltmakla kalmayıp hastalığın biyokimyasal belirteçlerini de değiştirebildiğini göstermektedir. Aynı zamanda prenatal ETI maruziyeti bulunan yenidoğanlarda klasik tarama algoritmalarının yalancı negatif sonuç verebileceği anlaşılmış ve bu bebeklerde genetik doğrulamanın önemi vurgulanmıştır (18).

Prenatal ETI tedavisinin en dikkat çekici fetal etkilerinden biri, mekonyum ileusunun önlenmesi veya şiddetinin azaltılmasıdır. Mekonyum ileusu, KF'li yenidoğanların yaklaşık %10-20'sinde görülen ve sıklıkla cerrahi girişim gerektiren en önemli neonatal gastrointestinal komplikasyonlardan biridir (19). KFTR fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak fetal bağırsak lümeninde sıvı sekresyonunun azalması sonucu yoğun ve viskoz mekonyum oluşur; bu durum distal ince bağırsakta obstrüksiyona yol açar. Hayvan modellerinde prenatal dönemde uygulanan KFTR modülatörlerinin fetal bağırsak fonksiyonunu düzelterek mekonyum ileusunu önleyebildiği gösterilmiştir (20). Bu deneysel bulgular daha sonra insan olgularıyla da desteklenmiştir. Gebelik boyunca ETI kullanan annelerden doğan KF'li bebeklerde prenatal ultrasonografide saptanan hiperekojen bağırsak, intestinal dilatasyon ve mekonyum ileusu ile uyumlu bulguların gerilediği, doğum sonrasında ise beklenen intestinal obstrüksiyonun gelişmediği bildirilmiştir (21,22). Bu gözlemler, ETI'nın plasentayı geçerek fetal bağırsakta KFTR fonksiyonunu prenatal dönemde düzeltebildiğini ve böylece hastalığın gastrointestinal fenotipini değiştirebildiğini düşündürmektedir (21,22).

Bununla birlikte, mevcut kanıtlar ağırlıklı olarak olgu sunumları ve küçük olgu serilerine dayandığından, bu koruyucu etkinliğin kesin olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş, prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Eğer bu bulgular geniş ölçekli çalışmalarla doğrulanırsa, prenatal ETI tedavisi mekonyum ileusunun primer korunmasında ilk farmakolojik yaklaşım olabilir. Bir diğer önemli gelişme, ekzokrin pankreas fonksiyonunun korunmasıdır. Kistik fibroziste pankreatik hasar intrauterin dönemde başlamakta ve birçok hastada doğum anında geri dönüşü olmayan fibrozis gelişmiş olmaktadır. Prenatal ETI maruziyetine ilişkin bildirilen olgularda, doğum sonrası fekal elastaz düzeylerinin normal olduğu, pankreatik enzim replasman tedavisine gereksinim duyulmadığı ve ekzokrin pankreas fonksiyonlarının korunduğu gözlenmiştir (23). Bu bulgular, prenatal dönemde sağlanan KFTR fonksiyonunun pankreas hasarını azaltabileceğini ve ekzokrin pankreas yetmezliğinin gelişimini önleyebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar sınırlı sayıda olguya dayandığından, prenatal ETI'nın pankreatik fonksiyonlar üzerindeki uzun dönem etkilerinin daha geniş prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Bu bulgu, hastalığın doğal seyrini değiştirebilecek en önemli gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir. Çünkü günümüzde doğumdan sonra başlanan KFTR

modülatörleri mevcut pankreatik hasarı geri çevirememekte, yalnızca ilerlemeyi yavaşlatabilmektedir. Buna karşılık fetal dönemde başlayan tedavi, organ hasarının oluşmasını engelleyebilir. Bu umut verici sonuçlara rağmen prenatal ETİ tedavisinin halen deneysel bir yaklaşım olduğu unutulmamalıdır. Bu bilgi eksikliklerini gidermek amacıyla son yıllarda uluslararası çok merkezli prospektif çalışmalar başlatılmıştır. MAYFLOWERS (Maternal and Fetal Outcomes in the Era of CFTR Modulators) çalışması, gebelik boyunca KFTR modülatörü kullanan kadınlarda maternal ve neonatal sonuçları sistematik olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır (24). Çalışmanın alt analizlerinde ETİ'nin gebelikteki farmakokinetiği, glukoz metabolizması üzerine etkileri ve anne sütüne geçiş özellikleri de araştırılmaktadır. Bunun yanında HOPECF (Health Outcomes of Parents with Cystic Fibrosis) çalışması ise ebeveyn olmanın uzun dönem sağlık sonuçlarını incelemektedir (25). Bu çalışmaların tamamlanmasıyla birlikte gebelikte KFTR modülatör kullanımına ilişkin mevcut belirsizliklerin önemli ölçüde azalması beklenmektedir.

V. GEBELİKTE MATERNAL, FETAL VE YENİDOĞAN SONUÇLARI

1. Maternal Sonuçlar

Gebelikte KF yönetimindeki en önemli hedef, annenin klinik stabilitesini korurken sağlıklı fetal gelişimi sağlamaktır. Son yirmi yılda multidisipliner bakımın gelişmesi ve özellikle KFTR modülatörlerinin kullanımına girmesiyle maternal ve neonatal prognoz belirgin olarak iyileşmiştir. Bununla birlikte KF'li gebeler, preterm doğum, sezaryen gereksinimi, düşük doğum ağırlığı ve maternal solunum komplikasyonları açısından hâlâ yüksek riskli gebelik grubunda değerlendirilmektedir (1,3,4). Gebelik başarısını belirleyen en önemli faktörler gebelik öncesindeki akciğer fonksiyonları, beslenme durumu ve komorbid hastalıklardır (4-6). Güncel bir çalışmada 2016-2023 yılları arasında bildirilen 172 gebeliğin 148'i (%86) canlı doğum ile sonuçlanmıştır (4). Yalnızca 13 gebelik sonlanmış (6 isteğe bağlı sonlandırma, 7 spontan abortus) ve çalışma sonunda 11 gebelik devam etmekteydi (4). Bu veriler, KFTR modülatörleri öncesi dönemle karşılaştırıldığında gebelik başarısında belirgin iyileşmeye işaret etmektedir. Maternal prognozu belirleyen en önemli parametrelerden biri FEV₁'dir. Gebelik öncesinde iyi korunmuş akciğer fonksiyonlarına sahip kadınlarda; pulmoner alevlenme daha az görülmekte, hastaneye yatış oranı düşmekte, fetal sonuçlar daha iyi olmaktadır (4). Güncel çalışmalarda, KFTR

modülatör tedavisi kullanan kadınlarda gebelik öncesi akciğer fonksiyonlarının daha iyi olduğu dikkat çekmektedir (4,5). Gebelik öncesindeki beslenme durumu, fetal büyüme ve doğum ağırlığını doğrudan etkilemektedir. İtalyan çalışmasında gebelik başlangıcındaki medyan VKİ 21,6 kg/m² olarak bildirilmiştir. Buna rağmen doğum sonrasında ve postpartum ilk yılda VKİ'de anlamlı azalma eğilimi devam etmektedir (4). Bu nedenle postpartum beslenme desteği uzun dönem izlemin önemli bir bileşenidir. Kistik fibrozis ilişkili diyabet, gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyen en önemli komorbiditelerden biridir. İtalyan kayıt verilerinde gebelerin %21,6'sında KFİD bulunduğu gösterilmiştir (4). KFİD bulunan kadınlarda; preterm doğum oranı %40,6, sezaryen oranı %81,2 olarak bildirilmiş olup, diyabeti olmayan kadınlara göre belirgin yüksektir (4). Hiperglisemi aynı zamanda; fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, maternal enfeksiyon, hipertansif gebelik hastalıkları riskini artırabileceğinden gebelik boyunca yakın glisemik kontrol gereklidir. Preterm doğum (< 37 hafta), KF'li gebelerde en sık bildirilen obstetrik komplikasyonlardan biridir ve KF'lilerde preterm doğum oranı %24,1 olarak bulunmuştur (4). Bu oran genel popülasyondan belirgin yüksektir. Preterm doğum riskini artıran başlıca faktörler, ileri akciğer hastalığı, KFİD, yetersiz maternal kilo alımı, pulmoner alevlenmeler, kronik enfeksiyonlar olarak bildirilmektedir. KFTR modülatörü kullanan kadınlarda preterm doğum oranı %22,7 ile daha düşük bulunmuş olup, bu durum daha iyi maternal klinik durum ile ilişkili görünmektedir (4). Kistik fibrozis tek başına sezaryen endikasyonu değildir. Doğum şekli obstetrik endikasyonlara göre belirlenmelidir. İtalyan kayıt çalışmasında; vajinal doğum %45,1, sezaryen %54,9 olarak bildirilmiştir (4). Sezaryen oranının genel popülasyondan yüksek olmasının nedenleri arasında; ileri akciğer hastalığı, maternal yorgunluk, fetal endikasyonlar, KFİD bulunmaktadır (4). Bu nedenle gebelik kararı bireysel risk değerlendirmesi sonrasında verilmelidir. Braddish ve arkadaşlarının sistematik derleminde gebelik sürecinin yalnızca biyolojik değil psikolojik etkilerinin de önemli olduğu vurgulanmıştır (3). Kadınların en sık dile getirdiği kaygılar; yaşam beklentisi, çocuğun geleceği, hastalığın kalıtımı, gebeliğin kendi sağlıkları üzerindeki etkisi, ebeveynlik sorumluluğu olarak sıralanabilir (3). Buna karşılık annelerin büyük çoğunluğu çocuk sahibi olmanın; yaşam motivasyonunu artırdığını, tedaviye uyumu güçlendirdiğini, yaşam kalitesini olumlu etkilediğini ifade etmiştir (3).

2. Yenidoğan Sonuçları

Kistik fibrozisli annelerden canlı doğan bebeklerin medyan doğum ağırlığı 2.990 gram olarak bildirilmiştir (4). Canlı doğan bebeklerin büyük çoğunluğu normal neonatal adaptasyon göstermiştir. Gebeliklerin 7'si ikiz gebelik olup, bunların altısı yardımcı üreme teknikleri ile elde edilmiştir(4). Mevcut veriler uygun maternal bakım sağlandığında sağlıklı yenidoğan elde edilme olasılığının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Nash ve arkadaşlarının uluslararası çalışmasında; 64 gebelik, 60 canlı doğum değerlendirilmiştir (1). Araştırmacılar; belirgin konjenital malformasyon, neonatal toksisite, ciddi ilaç ilişkili komplikasyon bildirmemiştir (1). Benzer şekilde emzirme sırasında da belirgin neonatal komplikasyon rapor edilmemiştir. Bununla birlikte uzun dönem nörogeleşimsel sonuçlar henüz yeterince bilinmemektedir.

VI. DOĞUM YÖNETİMİ, POSTPARTUM DÖNEM VE EMZİRME

1. Doğum Zamanlaması, Doğum Şekli, Doğum Sırasında Solunum Yönetimi

Kistik Fibrozis tek başına doğumun erken sonlandırılması için bir endikasyon kesinlikle değildir. Doğum zamanı, maternal ve fetal durum birlikte değerlendirilerek belirlenmelidir. İlerlemiş solunum yetmezliği, kontrol edilemeyen pulmoner alevlenme, ciddi hipoksemi, ileri pulmoner hipertansiyon, kontrolsüz KfİD, fetal büyüme geriliği, obstetrik endikasyonlar (preeklampsi, fetal distress vb.) durumlarında gebeliğin erken sonlandırılması düşünülebilir. Maternal klinik durumu stabil olan kadınlarda gebeliğin term haftalarına kadar sürdürülmesi tercih edilmektedir (4,5). Kistik fibrozis, tek başına sezaryen endikasyonu oluşturmaz. Doğum şekli obstetrik kriterlere göre belirlenmelidir (4,5). Kayıt çalışmalarında doğumların yaklaşık %55'i sezaryen, %45'i vajinal doğum olarak bildirilmiştir (4). Sezaryenlerin büyük kısmı obstetrik nedenlerle yapılmış olup, yalnızca KF tanısı nedeniyle rutin sezaryen önerilmemektedir (4,5). Doğum eylemi sırasında oksijen tüketimi ve ventilasyon gereksinimi artmaktadır. Bu nedenle özellikle orta ve ağır akciğer hastalığı bulunan kadınlarda doğum sırasında yakın solunum izlemi yapılmalıdır. Sürekli oksijen saturasyonu izlemi, gerektiğinde arter kan gazı analizi, havayolu temizleme tedavilerinin sürdürülmesi, nebul tedavilerinin devam ettirilmesi, yeterli hidrasyon, etkili ağrı kontrolü yapılmalıdır. Doğum eyleminde etkin analjezi sağlanması, ağrıya bağlı oksijen tüketimi ve solunum iş yükünü azaltarak maternal solunum fonksiyonlarının korunması

na katkıda bulunabilir. Bu nedenle epidural analjezi, kontrendikasyon bulunmayan olgularda vajinal doğum sırasında sıklıkla önerilen analjezi yöntemidir (9). Anestezi planı, tercihen gebelik öncesinde veya antenatal dönemde anesteziyoloji, göğüs hastalıkları ve obstetri ekiplerinin ortak değerlendirmesi ile oluşturulmalıdır. Genel olarak vajinal doğumda epidural analjezi, sezaryen doğumda ise rejyonal anestezi (spinal, epidural veya kombine spinal-epidural) ilk tercih edilen yöntemlerdir (9). Genel anestezi; ileri solunum yetmezliği, yoğun bronşiyal sekresyon, zor hava yolu yönetimi ve postoperatif pulmoner komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle yalnızca gerekli durumlarda uygulanmalıdır (9).

2. KFTR Modülatörleri ve Emzirme

Emzirme döneminde en önemli tartışma konusu KFTR modülatörlerinin anne sütüne geçmesidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar; ETİ bileşenlerinin anne sütünde ölçülebilir düzeylerde bulunduğunu göstermektedir (2). Ayrıca, bu ilaçlar emzirilen bebeğin serumunda da düşük konsantrasyonlarda saptanabilmektedir. Bununla birlikte mevcut gözlemsel çalışmalarda ciddi neonatal toksisite bildirilmemiştir. Nash ve arkadaşlarının uluslararası çalışmasında emzirme sırasında KFTR modülatörü kullanan annelerin bebeklerinde belirgin ilaç ilişkili komplikasyon rapor edilmemiştir (1). Ancak uzun dönem güvenlik verileri henüz yeterli değildir. Bu nedenle emzirme kararı; annenin klinik yararı, tedavinin kesilmesi halinde oluşabilecek risk, mevcut güvenlik verileri birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir.

VII. SONUÇ, GELECEK PERSPEKTİFLER VE KLİNİK ÖNERİLER

Son yirmi yılda KF tedavisinde yaşanan gelişmeler, özellikle KFTR modülatörlerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte hastalığın doğal seyrini önemli ölçüde değiştirmiştir. Geçmişte gebelik, ciddi maternal morbidite ve mortalite riski nedeniyle çoğu hastaya önerilmezken, günümüzde uygun hasta seçimi, multidisipliner takip ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları sayesinde KF'li kadınların büyük çoğunluğu başarılı gebelikler yaşayabilmektedir (1-5). Mevcut literatürler gebelik başarısının en önemli belirleyicisinin gebelik öncesindeki klinik durum olduğu mesajını vermektedir. Özellikle korunmuş akciğer fonksiyonları, yeterli beslenme durumu, iyi glisemik kontrol, kronik enfeksiyonların uygun yönetimi ve gebelik öncesi planlama hem maternal hem de neonatal sonuçları belirgin şekilde iyileştirmektedir (2). İtalyan Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi'nin güncel ve-

rileri, KFTR modulatorleri döneminde canlı doğum oranlarının arttığını, maternal solunum fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu ve gebelik öncesi klinik özelliklerin önceki dönemlere göre belirgin biçimde iyileştiğini göstermektedir (4). Bununla birlikte preterm doğum, sezaryen gereksinimi ve KFİD gibi komplikasyonlar halen genel popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir (4,5).

Gebelik sırasında KFTR modulatorlerinin devam ettirilmesi günümüzde en önemli klinik tartışma konularından biridir. Mevcut gözlemsel çalışmalar, tedavinin kesilmesinin bazı kadınlarda hızlı klinik kötüleşmeye yol açabileceğini, buna karşılık şimdiye kadar belirgin bir teratojenik etki gösterilemediğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte mevcut kanıtların büyük bölümü gözlemsel çalışmalara dayandığından, her hasta için bireyselleştirilmiş risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır (1,3). Magnas ve arkadaşlarının farmakokinetik çalışması, gebelik sırasında ETİ bileşenlerinin farmakokinetiğinde anlamlı değişiklikler meydana gelebileceğini göstermiştir. Bu bulgu, gelecekte terapötik ilaç izlemi ve kişiselleştirilmiş doz ayarlamalarının gebelik yönetiminde daha önemli hale gelebileceğini düşündürmektedir (2).

Psikososyal açıdan değerlendirildiğinde, gebelik ve ebeveynlik KF'li kadınlar için yalnızca tıbbi değil, aynı zamanda duygusal ve sosyal yönleri olan karmaşık bir süreçtir. Braddish ve arkadaşlarının sistematik derlemesi, hastaların yaşam beklentisi, çocuklarına hastalığı aktarma riski ve ebeveynlik sorumluluğu konusunda kaygılar yaşadığını; buna karşın ebeveynliğin yaşam kalitesini artıran ve tedavi motivasyonu güçlendiren önemli bir deneyim olarak algılandığını göstermektedir (3).

Sonuç olarak, günümüzde KF artık gebelik açısından mutlak kontrendikasyon oluşturan bir hastalık değildir. Ancak başarılı sonuçlar için deneyimli merkezlerde, pulmonoloji, kadın hastalıkları ve doğum, endokrinoloji, beslenme, fizyoterapi, klinik genetik ve yenidoğan uzmanlarından oluşan multidisipliner ekip yaklaşımı temel gereklilik olmaya devam etmektedir. Kistik fibroziste gebelik yönetimi hızla gelişen bir araştırma alanıdır. Mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu retrospektif veya gözlemsel niteliktedir. Uluslararası prospektif gebelik kayıtlarının oluşturulması; maternal komplikasyonların, fetal sonuçların, uzun dönem çocuk gelişiminin daha güvenilir biçimde değerlendirilmesini sağlayacaktır. Bugüne kadar belirgin bir teratojenik etki gösterilememiş olsa da nörogelişim, bağışıklık sistemi,

endokrin fonksiyonlar, fertilité üzerindeki uzun dönem etkiler henüz bilinmemektedir. İntrauterin ETİ maruziyetinin çocukluk ve adolesan dönemdeki sonuçlarını değerlendiren uzun süreli kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Gebelikte meydana gelen farmakokinetik değişiklikler nedeniyle; ilaç düzeylerinin ölçülmesi, bireyselleştirilmiş doz ayarlamaları, postpartum yeniden doz optimizasyonu gelecekte rutin uygulamanın bir parçası olabilir (2). Gebelik sonuçlarının deneyimli merkezlerde daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle erişkin KF merkezleri ile yüksek riskli gebelik merkezlerinin entegrasyonunun gelecekte daha da önem kazanacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nash EF, Middleton PG, Taylor-Cousar JL. Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators - an international survey. *J Cyst Fibros.* 2020 Jul;19 (4):521-526.
2. Magnas P, Bouazza N, Foissac F, et al. Pregnancy-related effect on elxacaftor, tezacaftor and ivacaftor pharmacokinetics in women with cystic fibrosis. *Br J Clin Pharmacol.* 2026; 1-12.
3. Braddish S, Houghton S, Ruane-McAteer E, Fortune DG. Psychological well-being in adults with cystic fibrosis during pregnancy and parenthood: A systematic review. *J Health Psychol.* 2026 May 19:13591053261446886.
4. Salvatore M, Campagna G, Amato A, et al. Pregnancies in women with cystic fibrosis in the era of CFTR modulators: Current challenges and future perspectives. *Insights from the Italian cystic fibrosis registry.* *J Cyst Fibros.* 2026 Jan; 25(1):86-91.91.
5. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2024. <https://www.cff.org/medical-professionals/2024-patient-registry-highlights>
6. Orenti A, Boeck K, Kerem E, et al; ECFSPR Steering Group Committee. Clinical characteristics and outcomes in the adult cystic fibrosis population in Europe from 2014 to 2024: analysis of the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *Lancet Respir Med.* 2026 Jun 3:S2213-2600(26)00149-9.
7. Coulter E, Knapp S, Grassly M, et al Assessing the Need for Reproductive Genetic Counseling Among Adults with Cystic Fibrosis. 11 May 2026, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-9227324/v1>]
8. Hughan KS, Daley T, Rayas MS, et al. Female reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019 Oct;18 Suppl 2: S95-S104
9. Jain R, Kazmerski TM, Taylor-Cousar JL. Fertility, Pregnancy and Lactation in Women with Cystic Fibrosis. *Chest.* 2022;161: 92-102.
10. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008;7(Suppl 1): S2-S32.

11. McGlynn J, DeCelle-Germana JK, Kier C, Langfelder-Schwind E. Reproductive Counseling and Care in Cystic Fibrosis: A Multidisciplinary Approach for a New Therapeutic Era. *Life*. 2023;13:1545.
12. Cystic Fibrosis Foundation. CFTR Modulator Therapies. <https://www.cff.org>
13. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, et al VX20-121-102 Study Group; VX20-121-103 Study Group. Vanzacaptor-tezacaptor-deutivacaptor versus elexacaptor-tezacaptor-ivacaptor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2025 Mar;13(3):256-271.
14. Goralski JL, Talati AN, Hardisty EE, Vora NL. Pregnancy in People With Cystic Fibrosis Treated With Highly Effective Modulator Therapy. *Obstet Gynecol*. 2025 Jan 1;145(1):47-54.
15. Sinkey RG, Garcia B, Fowler CM, et al. Pharmacokinetic assessment of elexacaptor/tezacaptor/ivacaptor and their metabolites in maternal blood, cord blood, the neonate, and breastmilk of a cystic fibrosis carrier mother/affected fetus dyad. *J Cyst Fibros*. 2026 Jan;25(1):28-31.
16. Collins B, Fortner C, Cotey A, Esther CRJ, Trimble A. Drug exposure to infants born to mothers taking Elexacaptor, Tezacaptor, and Ivacaptor. *J Cyst Fibros*. 2022 Jul;21(4):725-727.
17. Ripani P, Mucci M, Pantano S, et al. Maternal, newborn and breast milk concentrations of elexacaptor/tezacaptor/ivacaptor in a F508del heterozygous woman with cystic fibrosis following successful pregnancy. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 7;10:1274303.
18. Lumertz MS, Rispoli T, Rosa KMD, Pinto LA. False-negative newborn screening result for immunoreactive trypsinogen: a major problem in children with chronic lung disease. *J Bras Pneumol*. 2019 Jun 27;45(3):e20180062.
19. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(2):32-39.
20. Stoltz DA, Rokhlina T, Ernst SE, et al Intestinal CFTR expression alleviates meconium ileus in cystic fibrosis pigs. *J Clin Invest*. 2013 Jun;123(6):2685-93.
21. Metcalf A, Martiniano SL, Sagel SD, et al. Outcomes of pre-natal use of elexacaptor/tezacaptor/ivacaptor in carrier mothers to treat meconium ileus in fetuses with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2025 May;24(3):466-468.
22. Boni A, Vassallo C, Ciciriello FI, et al. On Behalf Of Opbg Cf Pregnancy And Fetal Therapy Multidisciplinary Group. Prenatal Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor for Fetal Meconium Ileus: First Italian Case and Narrative Overview of the Emerging Evidence. *J Clin Med*. 2026 Mar 30;15(7):2625.
23. Appelt D, Fuchs T, Eder J, et al. Monitoring ETI effects over 1.7 years in an infant treated in utero, via breast milk and granules by repeated faecal elastase measurements. *J Cyst Fibros*. 2025 May; 24 (3): 504-506.
24. Jain R, Magaret A, Vu PT, et al. Prospectively evaluating maternal and fetal outcomes in the era of CFTR modulators: the MAYFLOWERS observational clinical trial study design. *BMJ Open Res* 2022;9:e001289.
25. Kazmerski TM, Stransky OM, Lee M, Pranglely KA, Jain R, Georgiopoulos AM, et al. Assessing the health impacts of parenthood on people with cystic fibrosis: the HOPeCF prospective cohort protocol. *BMJ Open Respir Res* 2024; 11:e002383.