

## Kistik Fibrozis

Doç.Dr. Zeynep Seda Uyan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Kistik fibrozis (KF); otozomal resesif geçişli, beyaz ırkta sık görülen bir genetik hastalıktır. Hastalığın görülme sıklığı 1/2000-3500 canlı doğumda bir, taşıyıcılık oranı 1/25 olarak bildirilmekle birlikte hastalığın insidansının popülasyonlar arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir (1).

### Genetiği

KF geni 7. kromozomun uzun kolunda q22-31 bölgesinde yer alır ve kistik fibrozis transmembran regülör (KFTR) proteinini kodlar. KFTR proteini, havayolu epiteli, submukozal bezler, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme organları gibi birçok hücre tipinde bulunmaktadır.

1480 aminoasitten oluşan KFTR geninde, 2011 yılı itibariyle, 1893 mutasyon tanımlanmıştır (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>). KFTR proteininin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin klor kanalı aktivitesine göre KFTR geni üzerinde tanımlanan mutasyonlar 5 ana grupta toplanmıştır (1):

I. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan KFTR mutasyonları dur kodonlarının oluşmasına neden olduklarından kısa KFTR protein sentezine yol açarlar. Tam olmayan KFTR proteininin klor kanal aktivitesi ya çok azdır ya da hiç yoktur.

II. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar KFTR proteininin sentezlendikten sonra hücre içindeki trafiğinin bozulmasına neden olurlar. KFTR proteini membranın apikal yüzeyine ulaşamadığı için klor kanalları oluşmamaktadır.

III. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar KFTR proteininin hücre içindeki trafiğinin aksamasına neden olurlar. KFTR proteinleri hücrenin apikal yüzeyine ulaşabilmektedir.

IV. Grup mutasyonlar: KFTR proteini hücrenin apikal yüzeyine ulaşmaktadır fakat kanal aktivitesi tam değildir.

V. Grup mutasyonlar: Azalmış KFTR kanal aktivitesine neden olmaktadır.

KFTR geninde en sık rastlanan mutasyon  $\Delta F508$  olup, en sık rastlanan KF genotipi de homozigot  $\Delta F508/\Delta F508$ 'dir. Bu mutasyonda fenilalanin amino asidini kodlayan 508. kodonun delesyonu söz konusudur.

## **Patofizyolojisi**

KFTR proteini epitelyum hücresinin apikal membranında siklik adenozin monofosfat (cAMP) bağımlı klor (Cl) kanalı olarak görev yapmaktadır (2). KF'de KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında Cl transportunun bozulmasına neden olur (3-6). Normal anyon akımı için gerekli olan ekzokrin kanallardaki defekt sonucunda yavaşlayan su hareketi mukus dehidratasyonu ve duktuslarda obstrüksiyona yol açar.

Hastalığın en önemli komplikasyonu akciğer hasarına bağlıdır ve mortalitenin %90'ından akciğer tutulumu sorumludur (7).

### Akciğer Hastalığının Patofizyolojisi:

KF'te KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle submukozal alandan hava yolu lümenine klor sekresyonu bozulur ve su sekresyonu azalır. Ayrıca; lümeden sodyum ve su reabsorpsiyonu artar. Hava yolu sekresyonlarındaki bu değişiklikler relatif olarak dehidratasyona ve mukus tıkaçlarının oluşmasına neden olur. Sekresyonların niteliğinin değişmesi çeşitli mikroorganizmaların enfeksiyonunu kolaylaştırır. Mukus tabakası içerisinde hapsolan mikroorganizmalar koyu kıvamdaki sekresyonlar nedeni ile yeterince temizlenemez. Enfeksiyon ve sekretuar değişikliklere yanıt olarak gelişen enflamasyon, hava yolu sekresyonlarını daha da olumsuz etkiler. Enfeksiyon ve enflamasyona bağlı olarak hava yollarında toplanan lökositler, özellikle nötrofiller parçalandığında çok miktarda DNA açığa çıkar ki bu durum sekresyonların daha yapışkan ve koyu kıvamlı olmasına neden olur. Sonuç olarak; enfeksiyon, enflamasyon, sekresyon triadı KF'li hastalarda ilerleyici hava yolu obstrüksiyonuna ve bronşektaziye neden olarak kalıcı akciğer hasarını meydana getirir (7,8).

## **Klinik Bulgular**

KF; birçok sistemi etkileyebilen ve her hastada farklı klinik belirti ve bulgularla seyredabilen bir hastalıktır. KF'te klinik bulgular; hastanın yaşına, taşıdığı genetik mutasyona, hastalığın ağırlığına ve etkilenen sistemlere göre değişiklik gösterebilir.

Akciğerler, hastaların büyük çoğunluğunda en sık etkilenen organdır. Gastrointestinal sistem tutulumu ise hastaların %85-90'ında görülür ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar (9). Çeşitli organ sistemlerini etkileyen KF'e özgü klinik bulgular olmakla birlikte, KF düşündürülen ancak daha az özgül ve mutlaka ayırıcı tanının yapılması gereken klinik bulgular da vardır (1). KF düşündürülen ve sık rastlanan klinik bulgular Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. KF düşündüren klinik bulgular

<p><u>Sinopulmoner Bulgular</u></p> <p>Mukoid <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Burkholderia cepacia</i> gibi tipik KF patojenleri ile enfeksiyon ya da persistan kolonizasyon</p> <p>Kronik öksürük ve balgam çıkarma</p> <p>Nazal polip</p> <p>Pansinüzit</p> <p>Bronşektazi</p> <p>Radyolojik olarak persistan infiltrasyon</p> <p>Parmaklarda çomaklaşma</p> <p><u>Gastrointestinal Sistem Bulguları</u></p> <p>Mekonyum ileusu</p> <p>Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS)</p> <p>Rektal prolapsus</p> <p>Tekrarlayan pankreatit atakları</p> <p>Biliyer siroz</p> <p>Malnütrisyon</p> <p>Büyüme geriliği</p> <p>Hipoproteinemi</p> <p><u>Diğer</u></p> <p>Hipokloremik, hiponatremik metabolik alkaloz</p> <p>Konjenital bilateral vaz deferans yokluğu</p>
---

#### Solunum sistemi belirti ve bulguları

KF'li hastalarda akciğer tutulumunun şiddeti hastanın yaşam kalite ve süresini belirlemektedir (10). Akciğerler doğumda normal olabilmekle birlikte inflamasyon ve enfeksiyonlar hızla gelişebilir. En sık görülen semptom olan öksürük; başlangıçta kuru öksürük şeklinde iken zamanla balgamlı hale gelir ve kronik ya da tekrarlayıcı karakterde olur. KF'li hastalar; erken yaşlarda düzelmeyen ya da tekrarlayan vizing atakları, pnömoni ya da kronik öksürük gibi nedenlerle doktora başvurabilirler. Zamanla; bronşektazi, atelektazi, kor pulmonale, çomak parmak gelişimi, solunum yetmezliği gibi bulgular tabloya eklenir (10-13).

Fizik muayenede göğüs ön-arka çapında artış, yaygın veya lokalize raller, vizing saptanır. Siyanoz ve çomak parmak geç bulgulardır (1).

Radyolojik olarak erken dönemde, bilateral havalanma artışı (Şekil 1) ve peribronşiyal kalınlaşmalar görülürken, komplikasyonlara ait bulgular daha geç dönemde saptanır. Özellikle üst loblarda görülen bilateral bronşektazi (Şekil 2) KF için tipik ancak geç bir bulgudur (10-12).

KF'li hastalarda solunum fonksiyon testlerinin (SFT) izlenmesi hastalığın ağırlığını belirlemede ve prognozu öngörmeye oldukça değerlidir. FEV1 değeri, prognoz ve mortalite ile doğrudan ilgili bir parametredir. FEV1'de %10'dan fazla düşme olması akut pulmoner alevlenmeyi düşündürülen bulgulardan biridir. FEV1'in beklenenin %30'undan daha az bulunması ise hastanın son dönem akciğer hastalığının olduğunu ve akciğer transplantasyonuna ihtiyaç duyduğunu bir göstergesidir (13-15).

KF'li hastalarda hava yolunun patojen bakteriler ile kolonizasyonu genellikle yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlar. Erken çocukluk yıllarında *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenza* en sık rastlanan patojenler olmakla birlikte *Pseudomonas aeruginosa* uzun vadede hastaların birçoğunun solunum yollarından izole edilmektedir. Yapışkan ve koyu sekresyonlar bu mikroorganizmanın hücre yüzeyindeki fibronektine bağlanmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca; KF'li hastaların hava yollarında normal insanlara göre *Pseudomonas*'ın yapışması için gerekli reseptörlerin miktarının iki kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (16). Bu durumun KFTR geninin mutasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7).

Akciğerlerde kolonize olan mikroorganizmalar, kronik dönemde hasar yaratabilir ya da zaman zaman akut pulmoner alevlenme bulgularına neden olabilirler (10,11). Balgam miktarında artış, renginde değişiklik, öksürükte artış, dispnede artış, yeni gelişmiş veya artmış hemoptizi, halsizlik veya düşkünlük, yüksek ateş, iştahsızlık veya kilo kaybı, akciğer fizik muayene bulgularında değişiklik, akciğer enfeksiyonunu düşündürülen yeni radyolojik bulgu, pulmoner fonksiyonlarda en az %10'luk azalma bulgularından en az iki ya da daha fazlasının olması akut pulmoner alevlenme tanısını koydurur (1).

KF hastalarında üst solunum yollarında (ÜSY) da çeşitli patolojiler görülebilir, bunların en önemli ikisi kronik rinosinüzit ve nazal poliptir. Kronik rinosinüzit ve nazal polip, ÜSY'da disfonksiyona, solunan havanın iyi filtre edilememesine, nemlendirilememesine ve ısıtılamamasına, nihayetinde ilave patolojilere ve yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olur (17-19).

#### Atipik KF belirti ve bulguları

KF'li hastaların %1-2'sinde KFTR proteini kısmen de olsa görev yapabildiğinden bu hastaların klinikleri daha hafiftir ve bunlara "nonklasik" ya da atipik KF denir (20). Bu hastaların

terde klor düzeyleri normal veya hafif yüksektir, genellikle pankreas fonksiyonları yeterlidir ve malabsorbsiyon bulguları yoktur. Akciğer tutulumları tipik KF'li hastalara göre daha hafiftir ve daha geç başlar. Bunlar genellikle kronik sinüzit, bronşektazi, tekrarlayan pankreatit, fokal biliyer siroz, kolestaz, anormal glukoz toleransı, infertilite veya sıcak intoleransı nedeniyle başvuran hastalardır. Atipik KF tanısı; KF düşündürülen en az bir organ tutulumu olması ve normal veya sınırda ter testi düzeyleri ile birlikte iki mutasyonun gösterilmesi ya da anormal nazal potansiyel fark ölçümü sonucu ile konulur (11,14,15,20).

## **Tanı**

Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu tarafından 1998 yılında bir konsensus raporu hazırlanmış ve KF tanısının; bir ya da daha fazla tipik KF bulguları veya KF'li kardeş öyküsü veya yenidoğan taramasında pozitiflik varlığında terde artmış klor konsantrasyonu veya KFTR geninde mutasyon veya anormal nazal epitelyum iyon transportu ile KFTR anomalisinin laboratuvar şartlarında gösterilmesi ile konulabileceği belirtilmiştir (21).

### Yenidoğan tarama testi

KF'te yenidoğan taraması topuk kanında immünreaktif tripsinojen (IRT) analizi ile yapılır. IRT pankreastan ince barsağa salgılanır. KF'te ise; pankreatik kanal obstrüksiyonu nedeni ile IRT barsağa salgılanmayıp kana salgılanır. Bu nedenle; etkilenen yenidoğanlarda kanda IRT genellikle yüksek bulunur (2 - 5 kat). IRT düzeyi yaşamın ilk iki ayında düşer ve ilk 6 haftadan sonra testin güvenilirliği kaybolur. Yenidoğan taramasının özgülüğünü arttırmak için doğumda yüksek IRT değerleri saptanan bebeklerde ikinci bir test yapılır ve devam eden IRT yüksekliği olan bebeklerde ter testi yapılır. Birçok yenidoğan tarama programı ikinci IRT testi yerine mutasyon analizini kullanır (1). Ülkemizde KF için yenidoğan taraması yapılmamaktadır.

### Ter testi

Ter testi; KF tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu testte terin toplanması Gibson Cooke yöntemi ya da Macroduct ter toplama yöntemi ile yapılmaktadır (9). Her iki yöntemde de pilokarpin iyontoforez yöntemi ile ter stimüle edilir ve toplanan terde klor miktarı ölçülür. Test, mutlaka standart metotlarla deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır. Optimal değerlendirme için hastanın yaşı en az iki haftalık ve tartısı da iki kilogramın üzerinde olmalıdır.

Gibson Cooke yöntemi ile yapılan ölçümlerde 6 aylıktan küçük çocuklarda  $\leq 29$  mmol/L ter klor değerleri normal olarak kabul edilir. Altı aylıktan büyük çocuklarda ise terdeki klor konsantrasyonunun  $\geq 60$  mmol/L olması KF için tanı koydurucudur ve bu değer  $\leq 40$  mmol/L

olması durumunda KF hastalığı olasılığı düşüktür. 40 - 60 mmol/L arasındaki değerler atipik KF hastalarında görülebilir. Ter klor düzeyinin  $\geq 160$  mmol/L olması fizyolojik değildir ve test tekrarlanmalıdır. Ter sodyum düzeyi tek başına kullanılmamalıdır. Ter osmolalite ölçümü de önerilmemektedir (1). Bazı durumlarda ter testi yanlış pozitif çıkabileceğinden KF tanısı tek ter testi ile konulmamalı; bütün yüksek ( $\geq 60$  mmol/L) ve sınırda (40-60 mmol/L) ter testi sonuçları mutlaka en az iki kez farklı zamanlarda tekrar edilmeli ya da DNA analizi ile doğrulanmalıdır (9,22).

Macroduct yönteminde ise ölçülen değer kondüktivitedir ve terde sadece klorun değil, sodyum, potasyum, bikarbonat ve laktatın oluşturduğu kondüktivite ölçülür. Bulunan kondüktivite değeri 0-60 mmol/L arasında ise normal, 60-90 mmol/L arasında ise şüpheli,  $\geq 90$  mmol/L ise yüksek olarak yorumlanır. Kondüktivite değerleri pozitif ya da sınırda çıkarsa, tanının desteklenmesi için Gibson-Cooke yöntemiyle terdeki klor konsantrasyonunun direkt ölçümü yapılmalıdır (1).

#### DNA analizi

Pozitif veya sınırda ter testi olan tüm çocuklara genetik analiz uygulanmalıdır. Değişik etnik gruplar için farklı genotip taramaları yapılabilir. Yüksek IRT düzeyleri olan yenidoğanların tarama programlarının bir parçası olarak da genetik analiz yapılabilir. Ancak; 1800'den fazla KFTR mutasyonu bilinmektedir. Bütün mutasyonları taramak mümkün olmadığından; eğer ailede bilinen bir mutasyon yok ise, yapılabilecek en uygun şey daha sık görülen mutasyonları taramaktır. Bu nedenle; genetik analizin negatif olması KF'i dışlamaz, pozitif sonuç ise anlamlıdır. Bütün tetkiklerde olduğu gibi; sonuçlar klinik durum ile birlikte değerlendirilmelidir (23).

#### Nazal potansiyel fark ölçümü

Nazal potansiyel farkı (NPF), burun mukozasından transeptelyal potansiyel farkının ölçüldüğü elektrofizyolojik bir testtir. Özellikle, KF'e özgü gastrointestinal veya pulmoner semptomların daha az olduğu ve ter testi sonuçlarının normal veya sınırda olduğu atipik KF vakalarında kullanılmaktadır. NPF testinde baseline potansiyel farkının yüksek (daha negatif) ölçülmesiyle birlikte amiloride yüksek, OCl ve isoproterenole düşük voltajlı cevabın ölçülmesi KF'yi gösterir (1).

Bazı hastalarda tekrarlayan ter testlerine ve DNA analizine rağmen tanı konulamayabilir. KF ile uyumlu klinik bulguları olmasına rağmen normal ya da arada ter testi sonuçları olan veya DNA analizinde iki mutasyon gösterilemeyen bu tip hastalarda bazı ek tetkikler yapılabilir.

Pankreatik ekzokrin fonksiyonları değerlendirmek amacı ile 72 saatlik dışkıda yağ miktarının ölçülmesi, dışkıda fekal elastaz tayini ya da sekretin ve kolesistokinin stimülasyonu sonrası toplanan duodenal sıvıda pankreatik enzim miktarlarının ölçümü yöntemleri kullanılabilir. Solunum sisteminin detaylı değerlendirilmesi amacı ile de solunum fonksiyon testleri, KF ile ilişkili patojenlerin solunum yollarından alınan kültürlerde gösterilmesi ve bronkoalveoler lavajın sitoloji ve kültür açısından incelenmesi gibi yöntemler uygulanabilir (22).

## **Tedavi**

KF tedavisinde solunum sistemine yönelik tedavi önemli bir yer tutmakla birlikte hastalığın multisistemik özelliği göz önüne alınmaksızın uygulanacak bir tedavinin yeterli olmayacağı akılda tutulmalıdır. Hastalar nutrisyonel durum, endokrinolojik ve psikososyal açılardan da düzenli olarak takip ve tedavi edilmelidir (24).

### Antibiyotik tedavisi

KF’te akciğer hastalığının seyri; pulmoner fonksiyonlarda giderek azalmaya neden olan birçok mikroorganizma ile kronik enfeksiyon ve aralıklı akut alevlenmelerle karakterizedir. Antibiyotikler KF’te hem kronik enfeksiyonun hem de akut alevlenmelerin tedavisinde önemli bir araçtır.

KF’te antibiyotik kullanımının nedenlerini dört ana grupta toplamak mümkündür (25): Belirli bir mikroorganizma ile enfeksiyonu önlemek, enfeksiyonun erken aşamasında mikroorganizmaları ortadan kaldırmak, akciğerde akut alevlenmeyi tedavi etmek, hava yollarında kronik olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılamak.

KF’te, akut alevlenme ve kronik kolonizasyonda antibiyotik tedavisi genellikle balgam kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın kültür ve antibiyotik duyarlılığı sonuçlarına göre düzenlenir (26,27). *Pseudomonas*’ın etken olduğu akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde direnç gelişimini azaltmak ve bakterileri öldürmede sinerjistik etki sağlamak amacı ile genellikle iki antipsödomonal antibiyotik kullanılır (28,29).

KF’te antibiyotikler oral, intravenöz (IV) ya da inhalasyon yoluyla verilebilir. Birçok antibiyotik için oral yoldan verilecek antibiyotik dozları, lokal orofaringeal ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle IV yoldan verilen dozlara nazaran çok daha düşüktür. Ancak; KF’li hastaların balgamlarında yeterli yükseklikte tedavi dozlarına ulaşmak için sıklıkla yüksek dozlarda oral antibiyotikler vermek gereklidir (1). KF’li hastada ayaktan tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesi ya da düzelmemesi, dispne, kilo kaybı gibi şikayetlerin olması, SFT’lerinde bozulma, akciğer grafisinde lobar veya segmenter atelektazinin olması, masif ya da

persistan hemoptizinin olması, hipokseminin olması gibi durumlarda hastanın IV tedavi alması gereklidir (30). KF'li hastalar diğer kişilere göre daha uzun süreyle ve daha yüksek dozda antibiyotiklere ihtiyaç duymaktadır (31). Tedavi süresi; semptomların ve solunum fonksiyon testlerinin düzelmesi, mikroorganizmanın baskılanması ve dirençli suşların ortaya çıkmasını engelleyecek şekilde planlanmalıdır. Hafif pulmoner alevlenmede bu süre en az 10 gün, daha ağır olanlarda ise en az iki hafta olmalıdır (32). Oral ve IV antibiyotiklerin yanı sıra; *Pseudomonas* kolonizasyonu olan hastalar düzenli olarak nebulize antipseudomonal antibiyotikle tedavi edilmelidir. Tedavide tobramisin inhalasyon solüsyonu ya da nebulize kolistin kullanılabilir. Tobramisin 12 saat arayla 300 mg dozunda nebulizatörle uygulanır. Bu tedavi 28 gün boyunca verilir, ardından 28 gün ara verilir; daha sonra bu şekilde tekrar edilir. Kolistin ise 1 ay-2 yaş arasındaki hastalarda 12 saatte bir 500,000-1 milyon ünite, 2 yaş üstündeki hastalarda da 12 saatte bir 1-2 milyon ünite nebulizasyon yoluyla uygulanabilir (1).

KF'te *P. aeruginosa*'nın erken eradikasyon tedavisi kronik kolonizasyonun geciktirilmesi ve akciğer hasarının önlenmesi için önemlidir. Bu amaçla değişik tedavi protokolleri uygulanmakla birlikte bu tedavilerin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Bir protokole göre; hastada akut pulmoner alevlenme bulguları varsa 2 hafta süre ile IV anti-*psödomonal* tedavi (betalaktam+aminoglikozid) uygulanması önerilir. Bu tedavi sonrasında bazı merkezler 2-3 ay süre ile kolistin/tobramisin ve/veya siprofloksasin tedavisi kullanılmasını önermektedir. Diğer protokol ise 3 ay süre ile inhale kolistin (2 milyon ünite, 3 kez/gün) + oral siprofloksasin (10-20 mg/kg/gün, 2 doza bölünmüş) uygulamasını önerir. Bir başka protokol ise 3-4 hafta süre inhale tobramisin (2x300mg)+oral siprofloksasin (30-40 mg/kg/gün, 2 dozda) uygulanmasını içerir. 1-2 ay süre ile inhale tobramisin uygulanmasını öneren diğer bir protokol de bulunmaktadır (1).

### Mukolitik tedavisi

KF hastalarının balgamında DNA ve F-aktin bol miktarda bulunup müsin daha az olduğundan bu hastaların balgam yapısı diğer kronik supuratif akciğer hastalıklarının balgamından daha farklıdır. Bu nedenle, müsin yapısını bozmayı hedef alan maddeler KF akciğer hastalığının tedavisinde etkili olmayabilir (33). KF'te etkinliği kanıtlanmış mukolitik ajanlar dornaz alfa (Rekombinan İnsan DNaz) ve hipertonic salindir (1). Dornaz alfanın, balgam viskozitesini azalttığı, hatta erken dönemde başlanmasının, hastaların beslenme durumlarını iyileştirerek solunum fonksiyonlarını düzelttiği ve akut pulmoner alevlenme sayılarını azalttığı için 6 yaş üzerindeki hafif, orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında kullanılması önerilir. Dornaz alfa, aerosol şeklinde olup 2.5 ml içinde 2.5 mg etken madde bulunan berrak, renksiz bir solusyondur. Buzdolabında saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Günlük dozu 2.5



mg'dır ve sadece özel jet nebulizatörlerle kullanılmalıdır (1). Dornaz alfanın günde bir kez, tercihen öğleden sonra ve fizyoterapiden bir saat önce uygulanması önerilir (34). Hipertonik salin (HS) ise solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu sağlayarak mukosilier klirensi artırır. Sadece balgam indüksiyonu için %3'lük HS kullanılırken, fizyoterapiye yardımcı olarak %7'lik HS kullanılır. Uygulanması günde 2 kez 4-5 ml/doz şeklindedir (35). Uygulandıktan sonra fizyoterapi yapılması önerilir. Bronkokonstrüksiyona yol açabileceğinden, birçok merkezde, HS öncesi hastalara rutin olarak bronkodilatör verilmesi önerilmektedir (36). N-asetilsisteinin uzun süredir kullanılmasına ve in vitro mukolitik aktivitesine rağmen oral veya inhale yoldan kullanımının KF'de etkili olduğuna dair veri olmadığından kullanımı önerilmemektedir. İn hale mannitol ise ekspektoran bir madde olup KF hastalarının tedavisinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcut olmakla beraber henüz tedavide yerleşmiş değildir (1).

#### Antiinflamatuvar tedavi

KF'li hastaların hava yollarında yoğun bir nötröfilik inflamasyon mevcuttur. Buna yönelik çeşitli antiinflamatuvar ilaçlar KF'li hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Altı yaş ve üstü, FEV1 değeri %60'dan fazla olan KF'li hastalarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan ibuprofenin kullanımı önerilmektedir (35) Ancak; bu tedaviyi destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca tedavi sırasında uygun dozun kullanıldığından emin olmak için düzenli farmakokinetik çalışmalar yapılmalı hastalar yan etkileri açısından yakın takip edilmelidir (37).

Oral steroidlerin; ABPA ve astımı olan KF'li hastalarda sıklıkla kullanılmasına rağmen genel antiinflamatuvar tedavide kullanımı tartışmalıdır. Oral steroidlerin; hastaların solunum fonksiyonunu iyileştirdiği ve hastaneye yatışı gerektiren atak sayısını azalttığı, buna karşılık, büyüme geriliği, glukoz intoleransı, osteoporoz ve katarakt gibi yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir (38). Sonuç olarak; astım ve ABPA olmayan KF'li hastalarda akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmek ve alevlenmeleri azaltmak amacı ile oral kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir. İn hale kortikosteroid kullanımı da akciğer fonksiyonlarını iyileştirmek ya da alevlenmeleri azaltmak amacı ile astım olmayan KF'li hastalarda önerilmemektedir (1).

Makrolidlerin ise inflamatuvar cevabı baskılayarak KF akciğer hastalığında faydalı olacağı düşünülmektedir (39). Makrolidlerin *P. aeruginosa*'nın patojenitesini ve biyofilm oluşumunu sınırlama özellikleri de mevcuttur. *P. aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalarda solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve akut pulmoner alevlenmeleri azaltmak amacıyla veya enfeksiyon durumundan bağımsız olarak konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen tüm KF hastalarında oral makrolid tedavisi uygulanabilir. Bu amaçla; azitromisin 6 ay süreyle oral yoldan 15 kg

altındakilere 10 mg/kg, 40 kg altındakilere 250 mg, 40 kg üzerindeki 500 mg tek doz, haftada 3 kez olarak uygulanır. Azitromisin 6 ayın altındaki hastalarda kullanılmaz (1).

### Bronkodilatör tedavisi

KF'li hastalarda kronik beta-2 agonist kullanımı solunum fonksiyon testlerinde iyileşme sağlamaktadır. Kısa süreli ve aralıklı kullanılan beta-2 agonistlerin net yararında bronkodilatör etkileri yanında mukosilyer klirensi artırıcı etkileri de söz konusudur. Ancak; sürekli ve uzun süreli kullanımlarının faydalı olması konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (1).

### Pulmoner fizyoterapi

KF'li hastalarda tedavinin önemli bir parçası olan fizyoterapi; aşırı bronşiyal sekresyon, nefes darlığı, göğüs duvarı gerginliği ve azalan egzersiz toleransının tedavisinde yardımcı olur. Uzun dönemde ise, solunum probleminin ilerlemesinin geciktirilmesi ve optimal solunum fonksiyonlarının korunması amaçlanır. KF'li hastalarda kullanılan hava yolu temizleme teknikleri; postüral drenaj ve perküsyon, aktif solunum teknikleri döngüsü, otojenik drenaj, pozitif ekspiratuar basınç (PEP), hava yoluna ossilasyon yaptıran aletler (Flutter, Acapella), yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu ve egzersizden oluşmaktadır (1). Her hasta için en uygun olan yöntem seçilmeli, hastanın ve ailesinin aktif katılımı sağlanmalıdır.

### Non-invazif mekanik ventilasyon tedavisi

KF'li hastalarda non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) alveolar ventilasyonu artırır, uyanıklıkta ve uykuda akut pulmoner alevlenmeler sırasında gaz değişimini iyileştirir, solunum kası performansını ve egzersiz toleransını artırır (1). KF'li hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi ya da NIMV başlamak için kabul edilmiş kesin kriterler olmayıp, merkezler arasında farklılıklar saptanabilir. Solunum yetersizliğinin hipoksinin belirgin olduğu erken evresinde oksijen tedavisi vermek uygun olacaktır. Bununla birlikte; diurnal ya da noktürnal hiperkapni saptandığında ya da belirgin solunum sıkıntısı varlığında NIMV başlanabilir. Bazı merkezlerde transplantasyon listesine alınan hastalara rutin olarak NIMV başlanmaktadır (40).

### Akciğer transplantasyonu

Akciğer transplantasyonu, terminal dönem akciğer hastalığı olan KF'li hastalar için yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştiren önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Eğer hastanın FEV1 değeri %30'un altında ise veya FEV1'de hızlı bir düşüş varsa, antibiyotik tedavisi gerektiren alevlenmelerin sıklığında artış varsa, dirençli ve/veya tekrarlayan pnömotoraks varsa,

embolizasyon ile kontrol altına alınamayan tekrarlayan hemoptizileri varsa hasta bir transplant merkezine danışılmalıdır (41). KF'li hastalarda, yerinde kalan KF'li bir akciğerin yoğun enfekte sekresyonlara kaynak teşkil edip nakledilen akciğeri de tehdit edeceği düşünülerek çift akciğer nakli önerilmektedir. Her merkezin akciğer nakli için farklı kontraindikasyonları bulunmaktadır. Transplantasyon sonrası mortalitenin en sık nedeni birinci yılda enfeksiyonlar, birinci yıldan sonra da bronşiolitis obliteranstır (1).

### Beslenme

KF'li hastalarda büyüme geriliği ve malnütrisyon sık görülen bir sorundur. Bu hastalarda beslenme durumu; akciğer sağlığını ve fonksiyonlarını da etkiler. Bu nedenle; beslenme durumunun yakın takibi ve desteklenmesi önemlidir. Erişkinlerde BMI'nin 19'un altında olması, çocuklarda ise BMI'nin 10 persentilin altında olması ve/veya ideal vücut ağırlığı yüzdesinin (IVA%) %90'ın altında olması beslenme yetersizliği olarak değerlendirilir. KF'li hastaların günlük kalori gereksinimlerini karşılamak için o yaş için önerilen günlük kalori gereksiniminin %120-150'si verilmelidir. Bu enerjinin %15-20'si proteinlerden, %35-45'i yağlardan, kalanı karbonhidratlardan sağlanmalıdır. Yiyecekler ile yeterli kalori alamayan ya da ağırlık kaybı gözlenen vakalarda oral destek ürünleri verilebilir, ancak bunlar normal beslenmenin yerini almamalıdır. Oral destek ürünlerine rağmen yeterli kilo alamayan hastalarda ise nazogastrik sonda veya gastrostomi yolu ile enteral beslenme desteği verilebilir. Parenteral beslenme, enteral beslenmenin yararlı olmadığı veya rezeksiyon sonrası iyi emilimi olmayan hastalarda veya organ nakli öncesi tercih edilebilir. KF'li tüm hastalarda tuz kaybı çok görülen bir sorun olduğundan hastalara tuz desteği yapılmalıdır ve hastalar tuz kaybı bulguları yönünden yakından izlenmelidir. Ağır tuz kayıplarında hastanede parenteral tedavi gerekebilir. Kalsiyum desteği hızlı kemik büyümesinin olduğu adölesan dönemde ve kemik mineral dansitesi düşük olan çocuklarda yapılmalıdır. Demir eksikliği görüldüğünde demir tedavisi verilmelidir. Yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine sık rastlandığı için hastalara bu vitaminler verilmelidir. Pankreas yetmezliği olan hastalara pankreas enzim replasman tedavisi her beslenme öncesinde bebeklerde 250-500 ünite/kg, daha büyük çocuklarda 500-2000 ünite/kg lipaz olarak başlanır. Daha sonra doz alınan yanıtı göre (dışkıının görünümü, dışkılama sayısı, tartı alımı gibi) arttırılabilir. Pankreas enzim replasman tedavisinin dozu 10.000 IU/kg/gün'ü geçmemelidir (1).

### Yeni tedavi yöntemleri

KF'li hastaların yaşam sürelerini arttırmak amacı ile yeni tedavi yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu yeni tedavi yaklaşımları KFTR'daki genetik defektin ya da üründeki

moleküler patolojinin düzeltilmesine yöneliktir. Bunun için genellikle mutasyon tipi temel alınmaktadır (42). KF'teki yeni tedavi seçeneklerinin en önemlileri gen tedavisi, defektif protein yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesine yönelik ilaçlar, membran sodyum/klor transportunun restorasyonunu sağlayan ajanlar ve antiinflamatuvarlardır. Hastalığı tamamen düzeltici bu yeni tedavi yöntemlerinin etkinliği kanıtlanana kadar hastalara semptomatik ve desteleyici tedavi verilmeye devam edilmelidir (1).

### **Kaynaklar:**

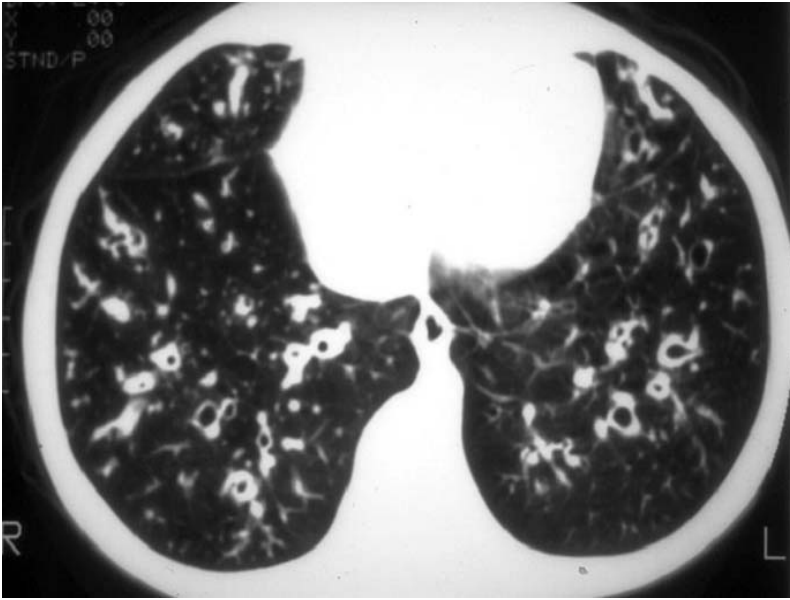
1. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi 2011;12(2):1-140.
2. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. Science 1992;256:774-779.
3. Le Drévo MA, Benz N, Kerbiriou M, et al. Annexin A5 increases the cell surface expression and the chloride channel function of the DeltaF508-cystic fibrosis transmembrane regulator. Biochim Biophys Acta 2008; 1782: 605-14.
4. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989; 245: 1073-80.
5. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros 2008; 7: 179-96.
6. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science 1989; 245: 1059-65.
7. Karakoç E, Karakoç F. Kistik fibrozis patogenezi. In: E. Dağlı ve F. Karakoç, eds. Çocuk Göğüs Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 219-224.
8. Davis PB. Clinical pathophysiology and manifestations of lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR, eds. Cystic fibrosis in adults. New York: Lipincott-raven 1999; 45-67.
9. Yalçın E. Kistik fibroziste klinik bulgular ve tanı. In: E. Dağlı ve F. Karakoç, eds. Çocuk Göğüs Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 225-230.
10. Balfour IM, Elborn JS. Clinical aspects of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic Fibrosis. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007; 137-291.
11. Davis PD. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 873-887.
12. Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. Lancet 2003; 361: 681-689.
13. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis. N Eng J Med 2002; 347: 439-442.

14. Doull IJM. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 62-66.
15. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ* 2007; 15; 335:1255-1259.
16. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *AM j Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1075-1082.
17. Wiatrak BJ, Myer CM, Cotton RT. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *Am J Dis Child*. 1993; 147: 258-260.
18. Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16: 231-236.
19. Elmas C. Kistik fibroziste diğer sistem belirti ve bulguları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 179-196.
20. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin in Pulm Med* 2003; 9: 498-503.
21. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-595.
22. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153:S4.
23. Elborn JS, Bradley JM. Diagnosing CF: Sweat, blood and years. *Thorax* 2006;61:556–557.
24. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125:1S.
25. Tiddens HAWM, Rosenfeld M. Respiratory Manifestations. Cystic Fibrosis. In: Taussig LM, Landau LI, Le Souef PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD; eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2008; 871-887.
26. Rosenfeld M. Serum and lower respiratory tract tobramycin concentrations produced by inhaled tobramycin. *Pediatr Pulmonol* 1999; 19: 106-107.
27. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr* 2006; 148: 259-264.
28. Gibson RL, Burns J, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
29. Chernish RN, Aaron SD. Approach to resistant Gram negative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 509-15.

30. Stern R. Inpatient treatment of cystic fibrosis pulmonary disease. In: Orenstein DM, Stern RC, eds. Treatment of the hospitalized cystic fibrosis patient, New York 1998, Marcel Dekker Inc, pp 79-133.
31. Doğru D. Kistik fibrozisli hastalarda solunum sistemi tedavisi. In: E. Dağlı ve F. Karakoç, eds. Çocuk Göğüs Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 231-236.
32. Voynow J, Scanlin T. Cystic fibrosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI; eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. China: Mc Graw Hill Medical, 2008; 118-123.
33. Duncan FG. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. Respir Care 2007; 52: 1176-1193.
34. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Published by Royal Brompton & Harefield NHS Trust, 2007.
35. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med Vol 2007; 176: 957-969.
36. Elkins MR, Bye PTP. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis .Curr Opin Pulm Med 2006; 12: 445-452.
37. Arranz I, Martín-Suárez A, Lanao JM, et al. Population pharmacokinetics of high dose ibuprofen in cystic fibrosis. Arch Dis Child 2003; 88:1128.
38. Rosenstein BJ, Eigen H. Risks of alternate day prednisone in patients with cystic fibrosis. Pediatrics 1991; 87: 245-246.
39. Wagner T, Burns JL. Anti-inflammatory properties of macrolides. Pediatr Infect Dis J 2007; 26:75.
40. Fauroux B. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. Eur Respir Mon 2006; 35: 127-138.
41. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25:745.
42. Amaral MD, Kunzelmann K. Molecular targeting of CFTR as therapeutic approach to cystic fibrosis. Trends in Pharmacol Science 2007; 28: 334-342.



**Şekil 1.** Akciğer grafisinde bilateral havalanma artışı



**Şekil 2.** Akciğer tomografisinde bilateral bronşektazi