



Türk Toraks Derneği
Turkish Thoracic Society

Türk Toraks Dergisi

Türk Toraks Derneği'nin yayın organıdır.

Turkish Thoracic Journal

Official journal of the Turkish Thoracic Society

Cilt 12 • Ek 2 • Temmuz 2011
Volume 12 • Supplement 2 • July 2011

TÜRK TORAKS DERNEĞİ KİSTİK FİBROZİS TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Editörler / Editors

Sema Umut, Sevgi Bartu Saryal

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Zeynep Pınar Önen, Mehmet Polatlı, Gaye Ulubay, Atilla Uysal, T. Bahadır Üskül

İstatistik Danışmanı / Biostatistical Consultant

Ahmet Uğur Demir

Uluslararası Yayın Kurulu / International Editorial Board

Piergiuseppe Agostoni, *ITALY*

M. Selim Arcasoy, *USA*

Philippe Astoul, *FRANCE*

Y. İzzettin Barış, *TURKEY*

Ülkü Bayındır, *TURKEY*

Dominique MA Bullens, *BELGIUM*

Richard Casaburi, *USA*

Tuğrul Çavdar, *TURKEY*

Turgay Çelikel, *TURKEY*

Lütfi Çöplü, *TURKEY*

James E. Hansen, *USA*

İlhan İnci, *SWITZERLAND*

Oya İtil, *TURKEY*

A. Fuat Kalyoncu, *TURKEY*

Ali Kocabaş, *TURKEY*

Emel Kurt, *TURKEY*

Muzaffer Metintaş, *TURKEY*

Zeynep Mısırlıgil, *TURKEY*

Dilşad Mungan, *TURKEY*

Gökhan M. Mutlu, *USA*

Gül Öngen, *TURKEY*

Kannan Ramar, *USA*

Joseph Roca, *SPAIN*

Israel Rubinstein, *USA*

Abdullah Sayiner, *TURKEY*

Z. Toros Selçuk, *TURKEY*

Nadja Triller, *SLOVENIA*

Haluk Türkteş, *TURKEY*

E. Sabri Uçan, *TURKEY*

Karlman Wasserman, *USA*

Adnan Yılmaz, *TURKEY*

Arzu Yorgancıoğlu, *TURKEY*

Türk Toraks Derneği adına sahibi / Owner on behalf of Turkish Thoracic Society

Feyza Erkan Krause

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Responsible Manager

Gaye Ulubay

İletişim / Contact

Türk Toraks Derneği

Tel.: +90 312 490 40 50

Faks: +90 312 490 41 42

E-posta: toraks@toraks.org.tr

Web sitesi: www.toraks.org.tr

Yayınevi / Publisher



Adres: Kızılelma cad. 5/3 34096 Fındıkzade-İstanbul

Tel.: +90 212 589 00 53

Fax: +90 212 589 00 94

E-posta: info@avesyayincilik.com

Baskı: ADA Ofset Matbaacılık Tic. Ltd. Şti. - 0212 567 12 42

Baskı Tarihi: Temmuz 2011

Türk Toraks Derneği, bu rehberin 2011 yılında basımı için koşulsuz eğitim desteği veren
Roche Müstahzarları San. A. Ş.'ne teşekkür eder

TÜRK TORAKS DERNEĞİ
KİSTİK FİBROZİS TANI VE TEDAVİ REHBERİ
2011

HAZIRLAYANLAR

Rehber Editörü

Deniz Doğru Ersöz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi

Yazarlar

Ayfer Alikashifoğlu	Esen Demir	Fazilet Karakoç	Pelin Özlem Şimşek
Hülya Arıkan	Hülya Demir	Nural Kiper	Seval Şimşek
Ayşe Tana Aslan	Deniz Doğru Ersöz	Mehmet Köse	Remziye Tanaç
Sadika Avcı	Refika Ersu	Levent Midyat	Zeynep Seda Uyan
Z. Dicle Balkancı	Ayhan Göçmen	Uğur Özçelik	Nevin Uzuner
Ayşen Bingöl Boz	Figen Gülen	Hasan Özen	Fatih Ünal
Gülbin Bingöl Karakoç	Nermin Güler	Ayten Pamukçu Uyan	Ebru Yalçın
Demet Can	Nermin Gürçan	Sevgi Pekcan	Engin Yılmaz
Nazan Çobanoğlu	Fuat Gürkan	Burçin Şener	Özge Yılmaz
Elif Dağlı	Bülent Karadağ	Gülser Şenses Dinç	Hasan Yüksel

Danışman Kişi ve Kurumlar

Aydan İkincioglulları

Emine Kocabaş

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği

Pratisyen Hekimlik Derneği

T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Olmayan
Hastalıklar ve Kronik Durumlar Dairesi

T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Kurumu

Türk Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği

Türk Tabipler Birliği

Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği

Yazarlar

Ayfer Alikashiöglü	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Ünitesi
Hülya Arkan	Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü
Ayşe Tana Aslan	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Sadika Avcı	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi
Z. Dicle Balkancı	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Ayşen Bingöl Boz	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji İmmünoloji Bilim Dalı
Gülbin Bingöl Karakoç	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji İmmünoloji Bilim Dalı
Demet Can	İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alerji-Solunum Birimi
Nazan Çobanoğlu	Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü
Elif Dağlı	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Esen Demir	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Solunum Alerji Bilim Dalı
Hülya Demir	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi
Deniz Doğru Ersöz	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi
Refika Ersu	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Ayhan Göçmen	Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği Başkanı
Figen Gülen	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Solunum Alerji Bilim Dalı
Nermin Güler	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Nermin Gürçan	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi
Fuat Gürkan	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Bülent Karadağ	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Fazilet Karakoç	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Nural Kiper	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi
Mehmet Köse	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi
Levent Midyat	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Solunum Alerji Bilim Dalı
Uğur Özçelik	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi
Hasan Özen	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi
Ayten Pamukçu Uyan	Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Sevgi Pekcan	Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi

Burçin Şener

Gülser Şenses Dinç

Pelin Özlem Şimşek

Seval Şimşek

Remziye Tanaç

Zeynep Seda Uyan

Nevin Uzuner

Fatih Ünal

Ebru Yalçın

Engin Yılmaz

Özge Yılmaz

Hasan Yüksel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Ünitesi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Solunum Alerji Bilim Dalı

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerjisi Bilim Dalı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi

Önsöz

Kistik fibrozis, dünyada beyaz ırkın en sık görülen kalıtsal hastalığı olarak bilinmektedir, ancak günümüzde yapılan birçok çalışma ve ilerlemelere rağmen patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış, tanı ve tedavi konusunda tam bir fikir birliğine ulaşılammıştır. Kistik fibrozisin ülkemizdeki sıklığı konusunda net bir rakam olmamakla birlikte özellikle akraba evliliğinin sık olması, hastalığın sanılandan daha sık olduğunu ve bilgi eksikliğinden kaynaklanan nedenler yüzünden hastaların bir kısmının tanı alamadan kaybedildiğini düşündürmektedir. Bugüne kadar ülkemiz için büyük bir eksik olarak gördüğümüz ve kistik fibrozis hastalarının erken dönemde tanısını ve uygun tedavisini sağlamak amacıyla hazırlanmış olan bu rehber, ülkemizde bu konuda hazırlanmış olan ilk eserdir.

Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Toraks Derneği Pediatrik Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu'nun ve Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği'nin değerli katkılarıyla oluşturulmuş, ülkemizde kistik fibrozis konusunda deneyimli değerli bilim adamları tarafından hazırlanmıştır. Bu rehber, kistik fibrozisin sadece akciğer hastalığı değil, tüm sistemlerin tutulumu ile ilgili geniş kapsamlı bilgileri içermekte, hastaların tanı ve tedavileri ile ilgili günümüzde dünyada bilinen son uygulamaları kapsamaktadır. Tüm bölümlerin başına "Önemli noktalar" eklenmiş olup, okuyuculara net ve pratik mesajlar verilmesi hedeflenmiştir.

Ülkemizde bir ilk olan "Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi"nin bu konuda büyük bir eksikliği giderdiğini düşünüyorum ve hastalarımızın erken dönemde tanınmaları ve uygun tedavilerinin erken dönemde başlanması ile birlikte yaşam sürelerinin uzaması ve yaşam kalitelerinin artırılmasında katkısı olacağını ümit ediyorum.

Bu rehberin hazırlanmasında emeği geçen değerli yazarlara özverilerinden dolayı teşekkür ederim. Rehberin oluşum sürecinde ve basımında katkıları olan Türk Toraks Derneği ile Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği'ne şükranlarımı sunarım

Rehberin kistik fibrozis ile ilgilenen tüm sağlık personeline faydalı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz

Kısaltmalar

AAV:	Adenoasosiye vektör
ABPA:	Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
ASTD:	Aktif solunum teknikleri döngüsü
AT:	Anterior türbinat
BAL:	Bronkoalveolar lavaj
BHR:	Bronşiyal hiperreaktivite
BIPAP:	"Bilevel" pozitif havayolu basıncı
BMI:	Vücut kütle indeksi
BO:	Bronşiolitis obliterans
BOS:	Bronşiolitis obliterans sendromu
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CFU:	Koloni oluşturucu ünite
CSA:	CHROMagar Staph aureus agar
DEXA:	"Dual-enerji X-ray"
DHA :	Dokosaheksanoik asit
DİOS:	Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
DNA:	Deoksiribonükleik asit
ENaC:	Epitelyal sodyum kanalı
EPAP:	Ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı
EYA :	Esansiyel yağ asidi
F-aktin:	Filamentöz aktin
FEV ₁ :	Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FIC:	Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon
GİS:	Gastrointestinal sistem
HDI:	Hastanın (duygu ve duygulanımını) ifade ettiği sonuca göre izlem
HS:	Hipertonik salin
IGT:	Bozulmuş glukoz toleransı
IL:	İnterlökin
IPAP:	İnspiratuar pozitif hava yolu basıncı
IPV:	İntrapulmoner perküsyif ventilasyon
IRT:	İmmunreaktif tripsinojen
İV:	İntravenöz
İVA:	İdeal vücut ağırlığı
KF:	Kistik fibrozis

- KFBD : Kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet
KFTR: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
KKV: Küçük koloni varyantları
KMD: Kemik mineral dansitesi
KTİ: Kuru toz inhaler
LCT: Uzun zincirli yağ asitleri
MAC: Mycobacterium avium kompleks
MCBT: Çoklu kombinasyonlu bakterisidal test
MCT : Orta zincirli trigliserid
MIC: Minimal inhibitör konsantrasyon
MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*
MSA: Mannitol-tuz agar
NGT: Normal glukoz toleransı
NIMV: Non-invazif mekanik ventilasyon
NPF: Nazal potansiyel farkı
NSAID: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
NTM: Non-tüberküloz mikobakteriler
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
ÖDİ: Ölçülü doz inhaler
PA: *Pseudomonas aeruginosa*
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PEP: Pozitif ekspiratuvar basınç
PERT: Pankreas enzimi replasman tedavisi
PF: Potansiyel fark
PGF: Primer graft yetersizliği
PICC : Periferden sokulan santral kateter
PTLD: Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık
PUFA : Çoklu doymamış yağ asitleri
REE : Dinlenme sırasındaki enerji tüketimi
RSV: Respiratuvar sinsityal virüs
SF: Serum fizyolojik
SFT: Solunum fonksiyon testi
SYK: Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi
TEE: Total enerji tüketimi
TIS: Tobramisin inhalasyon solüsyonu
ÜSY: Üst solunum yolu

İÇİNDEKİLER

1	Kistik Fibrozisin Genetiği
4	Kistik Fibrozisin Patogenezi
8	Kistik Fibroziste Klinik Bulgular
13	Kistik Fibroziste Mikrobiyoloji
22	Kistik Fibroziste Akciğer Enfeksiyonu Tanısı İçin Örnek Alınması
27	Kistik Fibroziste Tanı
31	Ter Testi
35	Kistik Fibroziste Nazal Potansiyel Farkının Ölçülmesi
42	Kistik Fibroziste Akut Pulmoner Alevlenme Tedavisi
48	Kistik Fibroziste Kronik Kolonizasyon Tedavisi ve İnhalasyon Antibiyotikler
52	Kistik Fibroziste Antibiyotiklerin Genel Kullanım İlkeleri
58	Kistik Fibroziste İnhalasyon Tedavisi
61	Kistik Fibroziste Mukolitik Tedavi
65	Kistik Fibroziste Antiinflamatuvar Tedavi
67	Kistik Fibroziste Bronkodilatörlerin Kullanımı

69 | Kistik Fibrozisli Hastalarda Non-invazif Mekanik Ventilasyon

72 | Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis

74 | Kistik Fibroziste Kor Pulmonale

76 | Kistik Fibroziste Hemoptizi

78 | Kistik Fibroziste Pnömotoraks

80 | Kistik Fibroziste Akciğer Transplantasyonu

88 | Kistik Fibrozis ve Fizyoterapi

94 | Kistik Fibroziste Gastrointestinal Sistem Tutulumu

100 | Kistik Fibroziste Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi ve Beslenme

107 | Kistik Fibroziste Endokrinolojik Komplikasyonlar

115 | Kistik Fibrozisin Psikososyal Yönü

121 | Kistik Fibroziste Enfeksiyon Kontrolü ve Hijyenik Önlemler

124 | Kistik Fibrozisli Hastalarda Aşılar

127 | Kistik Fibroziste Yeni Tedaviler

130 | Kistik Fibroziste Kontrolün Değerlendirilmesi: Klinik, Radyoloji ve Yaşam Kalitesi

138 | Kistik Fibrozis Merkezinin Özellikleri

KİSTİK FİBROZİSİN GENETİĞİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF, beyaz ırkta sık görülen bir genetik hastalıktır.
- Hastalığın insidansı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir.
- Hastalığın kalıtım modeli otozomal resesiftir.
- KF geni 7. kromozomun q22-31 bölgesindedir.
- KF geninden 1.480 amino asitlik KFTR olarak adlandırılan bir protein sentezlenmektedir.
- KFTR proteininin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin klor kanalı aktivitesine göre KFTR geni üzerinde tanımlanan mutasyonlar 5 ana grupta toplanmıştır.
- KF geninde en sık görülen mutasyon F508del (fenilalanin amino asidini kodlayan 508. kodonun delesiyonu) olup, bu mutasyon kuzey Avrupa ülkelerinde yüksek sıklıkla görülürken güney Avrupa ülkelerinde daha düşüktür.

Hastalığın Görülme Sıklığı ve Taşıyıcılık Oranı

Andersen tarafından 1938 yılında pankreasın kistik fibrozisi olarak adlandırılan, günümüzdeki yaygın kullanımı ile, kistik fibrosis (KF), beyaz ırkta sık görülen bir genetik hastalıktır [1]. Hastalığın kalıtım modeli otozomal resesif olup, görülme sıklığı 1/2.000-3.500 canlı doğumda bir, taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmektedir. Hastalığın insidansı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir [2]. Örneğin İngiltere'de insidans 1/2.500 ve taşıyıcılık oranı 1/25 iken Asya ve Afrikalı'larda hastalık daha nadir görülmektedir [3]. Bazı popülasyonlarda KF'in yüksek olması, heterozigot avantajı ile açıklanabilmektedir. KF için heterozigot bireylerin, kolera ve tifo gibi hastalıklarda ortaya çıkan diyare ile daha az klor kaybettikleri için yaşamlarını sürdürebilecek bir avantaja sahip oldukları düşünülmektedir [4-6]. KF'in değişik ırklardaki görülme sıklığı ve taşıyıcılık oranı Tablo 1'de verilmiştir.

KF Geninin Klonlanması

Klinik olarak iyi tanımlanmış KF aileleri ile yapılan bağlantı analiz çalışmaları sonucunda 1989 yılında hastalıktan sorumlu olan gen tanımlandı (7q31.3) [7,8] (Şekil 1).

Tablo 1. KF'in değişik popülasyonlardaki insidansı ve taşıyıcılık oranı

	Görülme sıklığı	Taşıyıcılık oranı
Beyazlar	1/3.330	1/29
Hispanikler	1/9.000	1/46
Afrikalı Amerikalılar	1/15.000	1/60
Asyalı Amerikalılar	1/32.100	1/90

KF Geni ve KF Transmembran Regulator Proteini

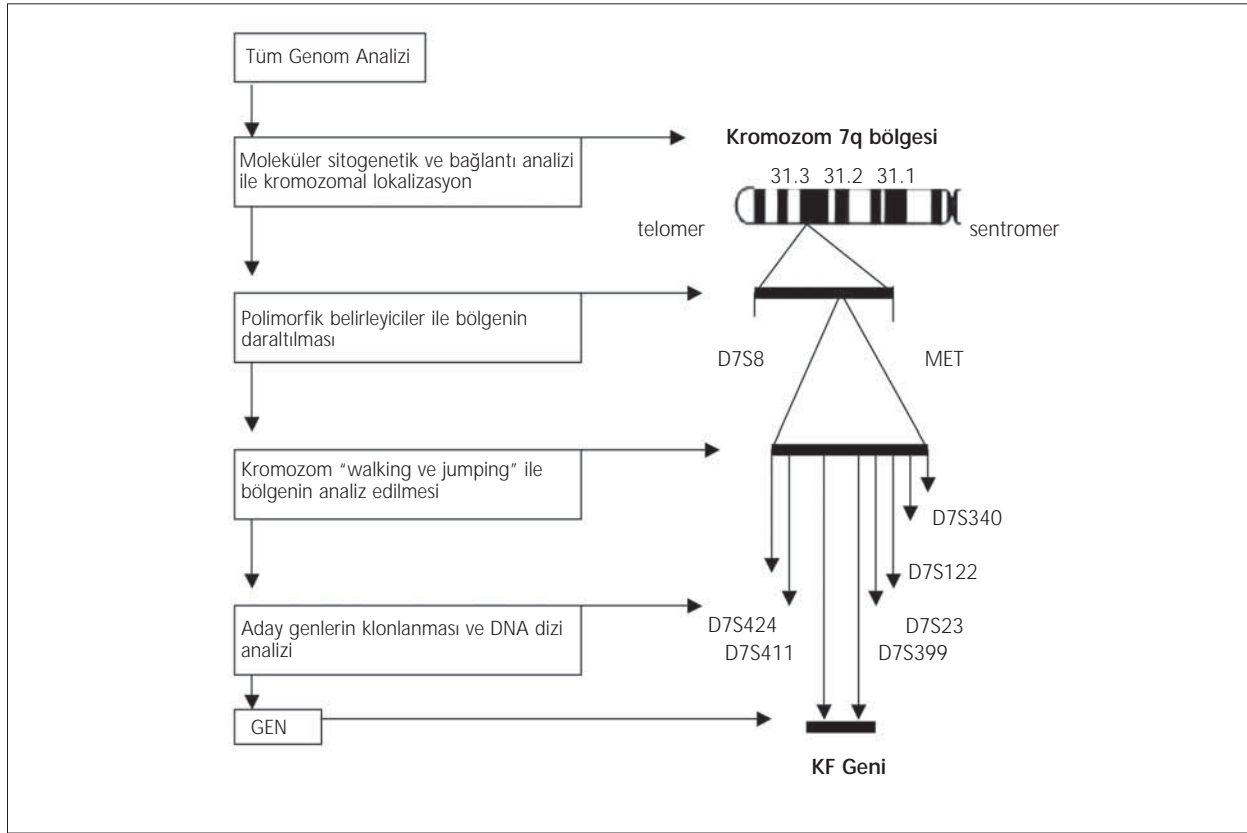
KF geninden 1.480 amino asitlik Kistik Fibrozis Transmembran Regulator (KFTR) olarak adlandırılan bir protein sentezlenmektedir [9]. KFTR proteini, havayolu epiteli, submukozal bezlerde, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme organları gibi birçok hücre tipinde bulunmaktadır.

KFTR proteini; iki transmembran domain, iki nükleotid bağlama domaini (NBD) ve bir düzenleyici R domaini olmak üzere beş domain içermektedir (Şekil 2). KFTR proteini epitel dokuda sıvı ve elektrolit transferi yapan ABC (ATP-Binding Cassette) transporter ailesinin üyelerinden birisidir [10]. Solunum yolu epitel hücre membranlarında klor kanalı olarak işlev yapmakta ve diğer iyonların transportunu düzenlemektedir. KFTR proteininin nükleotid bağlama bölgesine bağlanan ATP'nin hidrolizi ile, R domaini fosforlanmakta böylelikle kanalın açılıp kapanması sağlanmaktadır (Şekil 2). KFTR proteininin kanal aktivitesine göre hastalığın fenotipik ifadesinde farklılıklar görülmektedir (Tablo 2) [11,12].

KFTR proteini birçok hücrede bulunmasına rağmen KFTR proteinin bozuk olduğu durumlarda en çok akciğerler ve gastrointestinal sistem etkilenmektedir. Akciğerlerde, bozuk KFTR proteini apikal membranlardan klor transportunun bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca Na⁺ kanallarından (ENaC) ve bazolateral Na⁺/K⁺ ATPaz pompalarından epitel hücrelerine Na⁺ emilimini arttırmaktadır [13]. İyon transportundaki bu değişiklikler, su emiliminde bir artışa neden olurken, solunum yolunun yüzeyinde sıvı azalmasına ve mukosilyer klirensin azalmasına neden olmaktadır.

KFTR Mutasyonları

KFTR geninde günümüze kadar 1604 mutasyon tanımlanmıştır (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>). Bu mutasyonların tipleri Tablo 3'te verilmiştir.



Şekil 1. 7.kromozom q22-31 bölgesinin pozisyonel klonlanması ile KF geninin tanımlanması

Tablo 2. KFTR protein aktivitesinin fenotipik etkisi

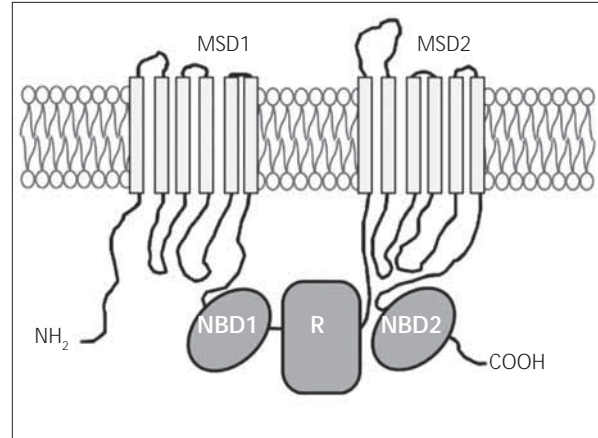
KFTR Aktivitesi	Kistik Fibrozisin Fenotipik İfadesi
≤%1	Klasik KF hastalığı
≤%4.5	İlerleyici akciğer hastalığı
≤%5	Ter testi bulgularında değişiklik
≤ %10	Erkek infertilitesi (Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu)
%10-49	Bilinen bir anomali yok
%50-100	Bilinen bir anomali yok (asemptomatik taşıyıcılar)

KFTR proteininin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin klor kanalı aktivitesine göre KFTR geni üzerinde tanımlanan mutasyonlar 5 ana grupta toplanmıştır.

I. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan KFTR mutasyonları dur kodonlarının oluşmasına neden olduklarından kısa KFTR protein sentezine neden olurlar. Tam olmayan KFTR proteininin klor kanal aktivitesi ya çok azdır ya da hiç yoktur [14].

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.



Şekil 2. KFTR proteini: 222-243. amino asitler arası 1. transmembran domaini, 433-584. amino asitler arası NBD1, 590-831. amino asitler arası R domaini, 1135-1155. amino asitler arası transmembran domain 2, 1219-1382. amino asitler arası NBD2

Tablo 3. KFTR geninde tanımlanan mutasyon tipleri

Mutasyon Tipi	Sayısı	Sıklığı %
Yanlış anlamlı mutasyon	667	41.58
Çerçeve kayması	258	16.08
"Splicing"	203	12.66
Anlamsız mutasyon	153	9.54
Küçük delesyon	32	2.00
Büyük delesyon	45	2.81
Promotor	8	0.50
Nükleotid değişiklikleri	236	14.71

Tablo 4. Bazı Avrupa ülkelerinde sıklığı %1'den fazla olan mutasyonların oranları

	Avusturya	Belçika	Cek Cumh.	Danimarka	Estonya	Fransa	Almanya	İtalya	İspanya	Hollanda	Türkiye	İngiltere
F508del	63.7	75.5	71.6	87.2	54.0	66.8	73.2	51.1	54.4	74.4	34.8	75.3
N1303K		2.9	3.0	1.0		1.4	1.2	4.8	2.5		6.4	
G542X	2.1	2.7	2.2			3.1	1.2	4.8	7.7	1.3	2.8	1.7
W1282X		1.5						1.2				
394delTT				1.9	15.0							
G551D	1.1						1.3					3.1
1677delTA											2.8	

Tablo 5. Toplumumuzdaki KFTR mutasyon oranları

Mutasyonlar	Sıklığı %
delF508	25.22
1677delTA	5.22
N1303K	4.25
2789+5G-A	3.05
G85E	3.82
G542X	2.62
2183AA-G	2.07
R334W	1.4
W1282X	1.0
Diğerleri	≤ 1

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

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

KFTR geninde en sık görülen mutasyon F508del (fenilalanin amino asidini kodlayan 508. kodonun delesyonu) dir. Bu mutasyon kuzey Avrupa ülkelerinde yüksek sıklıkla görülürken güney Avrupa ülkelerinde daha düşüktür [15]. Bazı Avrupa ülkelerine ait mutasyon sıklıkları Tablo 4'te verilmiştir [16].

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Tanı laboratuvarlarında INNO-LiPA, CFTR17 ve CFTR19 kitleri kullanılarak 36 KFTR mutasyonunun taranması ile yapılan bir çalışma sonucunda toplumumuzda sık görülen mutasyonların oranları Tablo 5'te verilmiştir [17,18]. Bu 36 mutasyonun taraması sonucunda mutasyon saptanamayan alleller için doğum öncesi tanı işleminde KFTR geninde bulunan polimorfik belirleyiciler (IVS6a-GATT, TUB18: intron 18 3601-65 A/C, TUB20: intron 20 4006-200 A/C) ile indirekt tanı analizi yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child.* 1946 1;72:62-80.
- Romeo G, Devoto M, Galletta LJV. Why is the cystic fibrosis gene so frequent? *Hum Genet* 1989; 84: 1-5.

- Beaudet AL, Kazazian HH Jr. Statement from the National Institutes of Health Workshop on Population Screening for the Cystic Fibrosis Gene. *New Eng J Med* 1990; 323: 70-1.
- Jorde LB, Lathrop GM. A test of the heterozygote-advantage hypothesis in cystic fibrosis carriers. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 808-15.
- Rodman DM, Zamudio S. The cystic fibrosis heterozygote-advantage in surviving cholera? *Med Hypotheses* 1991; 36: 253-8.
- Gabriel SE, Brigman KN, Koller BH, et al. Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in cystic fibrosis mouse model. *Science* 1994; 266: 107-9.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
- Riordan JR, Januzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-73.
- Bradbury NA, Jilling TBG, Sorscher EJ, et al. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. *Science* 1992; 256: 530-2.
- Randak C, Welsh MJ. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell* 2003;115: 837-50.
- Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hospital Practice* 1997; 32: 115-8.
- Clain J, Lehmann-Che J, Dugueperoux I, et al. Misprocessing of the CFTR protein leads to mild cystic fibrosis phenotype. *Hum Mutat* 2005; 25: 360-71.
- Reddy MM, Light MJ, Quinton PM. Activation of the epithelial Na(+) channel (ENaC) requires CFTR Cl(-) channel function. *Nature* 1999; 402: 301-4.
- Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 471-85.
- Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; 19: 575-606.
- European Working Group on CF Genetics. Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. *Hum Genet* 1990; 85: 436-45.
- Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M, et al. Study of 17 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Human Heredity* 1995; 45: 175-7.
- Dayangac D, Erdem H, Yılmaz E, et al. Mutations of the CFTR gene in Turkish patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2004; 19: 1094-100.

KİSTİK FİBROZİSİN PATOGENEZİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF, epitel hücresi membranındaki KFTR adlı klor kanalının defekti sonucunda ortaya çıkar.
- KFTR proteinindeki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında iyon transportunun bozulmasına neden olur.
- En sık tutulan organ akciğerdir. KF'teki akciğer hastalığının patogenezi tam aydınlatılamamakla birlikte, en sık kabul edilen, iyon transportu bozukluğu sonucunda solunum yolu epiteli sıvısının hacminde azalma olması, bunun sonucunda mukusun koyulaşması ve bunu takiben kronik enfeksiyon, yoğun inflamasyon, bronşektazi ve solunum yetmezliğinin meydana gelmesidir.

Tüm ekzokrin epitelleri etkileyebilen bir hastalık olan kistik fibrozis (KF), epitel hücresi membranındaki KF Transmembran Regülatör (KFTR) adlı klor kanalının defekti sonucunda ortaya çıkar [1]. KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında klor (Cl) transportunun bozulmasına neden olur [2-5]. Normal anyon akımı için gerekli olan ekzokrin kanallardaki defekt sonucunda yavaşlayan su hareketi mukus dehidratasyonu ve duktuslarda obstrüksiyona yol açar. En sık tutulan organ akciğerdir. Bronşiyal obstrüksiyon ve staz kronik enfeksiyon, inflamasyon, fibrozis, bronşektazi ve kistik dilatasyona, ki hastalığın adı buradan gelmektedir, neden olur [1].

KFTR'ın Moleküler Özellikleri ve Fonksiyonları

KFTR proteini, anyonların membranın elektrokimyasal gradiyenti ile her iki yöne pasif olarak hareket edebildiği bir kanal oluşturur [6]. Epitelyal hücrelerin apikal yüzeyinde yerleşen bu protein transepitelyal iyon transportunda görev alır ve sadece siklik adenosin monofosfat bağımlı bir kanal olarak işlev görmekle kalmaz, epitelyal sodyum kanalı (ENaC) gibi diğer iyon kanallarını da regüle eder [2,7]. İyon transportunun KF patogeneziye etkisi göz önüne alınca, sodyum transportunun malnutrisyon ve akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu saptanmış ve sodyum transportundaki anormallik ne kadar az ise solunum yolu fonksiyonları ve beslenme durumunun o derece iyi olduğu belirlenmiştir [7]. KFTR proteini, akciğer, pankreas, ter bezleri ve barsak gibi birçok ekzokrin epitelde iyon transportunun dengelenmesinde rol oynar. Klor kanalının dışında, KFTR'ın başka fonksiyonları da vardır. İmmün yanıtta bozulmada rol oynayabileceği öne sürülmekle birlikte kesin sonuçlar yoktur [8]. Epitel dışında KFTR'ın hava yolu düz kas hücrelerinde de eksprese olduğu ve kontraksiyonda kalsiyum salınımını düzenlediği de gösterilmiştir. Bu yerleşim ve fonksiyon, KF'li hastalardaki hava yolu duyarlılığı ve astım benzeri klinik bulguları açıklayabilir [9].

Düzenleyici Genlerin ve Çevrenin Patogenezdaki Rolü

KF gibi monogenik hastalıklarda, genin farklı mutasyonları, genetik düzenleyiciler ("modifiyer") ve çevresel özellikler klinik bulguları etkiler. KF'te de KFTR genotipinin pankreas yetmezliği ile ilişkili olduğu bilinmekte, ancak akciğer fonksiyonları ile buna benzer bir ilişki bulunmamaktadır [10]. Özellikle enfeksiyon kontrolü, immünite ve inflamasyon ile ilişkili genler KF'in klinik gidişini etkileyebilir [11]. Hava yolu yanıtını düzenleyenler (beta 2 adrenoreseptör) ve fibrozis sitokini olan "transforming" büyüme faktörü beta1 düzenleyici genler arasında yer alır [10,11]. Mannoza bağlayıcı lektin 2 enfeksiyonlara yatkınlığı artırır; tümör nekrozis faktörü alfa hepatobiliyer komplikasyonlar ile ilişkilidir, antiproteazlar (alfa 1anti-tripsin) ve detoksifikasyonda rol alan enzimler (glutatyon-S-transferaz) de KF'de klinik gidişi etkileyebilir [10-12].

Sonuç olarak, KF'te ekzokrin kanallar koyu mukus tarafından tıkanır. Bunun sonucunda, akciğerlerde kronik bakteriyel enfeksiyonlar ve inflamasyon sonucu gelişen hava yolu obstrüksiyonu ve malabsorpsiyona neden olan pankreas ve safra yolları tıkanıklığı görülür.

Akciğer Hastalığının Patogenezi

KF'te, hastaların %90'dan fazlasının ölüm nedeni solunum yetmezliğidir. Bu nedenle akciğer ve solunum yolu tutulumu hastaların klinik ağırlığını, yaşam süre ve kalitelerini belirleyen ana sistem tutulumunu oluşturur.

Mukus Bozuklukları: Mukus klirens sistemlerinin sağladığı mekanik temizleme, hava yolu savunma sisteminin önemli bir kısmını oluşturur [13,14]. KF'teki akciğer hasta-

liğini açıklamada öne sürülen hipotezlerden birisi “düşük hacim hipotezi” dir [15]. KF’te de KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle sodyumun emilimi artar, klor absorpsiyonu bozulur. Hava yolu yüzeyinde oluşan dehidratasyon, siliyer fonksiyonları bozar ve mukus stazına neden olur. Sonuç olarak, kronik bakteriyel enfeksiyon başlar [13,15]. KFTR normalde ENaC’ı baskılar, ancak KF’te bu baskılanma olmadığından sodyum transportu artarak fazla su emilimine neden olur [14]. Hava yolunu kaplayan sıvı sisteminin üst tabakasını oluşturan mukus, yüksek molekül ağırlıklı musinler tarafından oluşturulur [13]. KF’de mukus hipersekresyonu olduğu da gözlenmiştir ve epidermal büyüme faktör reseptörü bunda rol oynar [16]. Bu tabakanın viskoelastik özellikleri musinlere, musinlerin yapıştırıcı proteinler ile ilişkisine ve bu tabakanın hidrasyonuna bağlıdır. Hidrasyon ENaC ve KFTR tarafından belirlenen sodyum emilimi ve klor sekresyonu dengesine bağlıdır. Bu tabakanın altında bulunan perisiliyer sıvı katmanı, polianyonik jel tabaka özellikleri gösterir. Hidrasyon durumu, iki katman arasındaki ilişkide ve etkin siliyer aktivitede önemlidir. KF’deki dehidrate mukus nedeniyle mukus tabakasının viskozitesi artar, perisiliyer tabaka çöker ve mukus tabakası epitel hücre yüzeyi ile doğrudan temas eder. İmmobilize olan mukus plaklarına musin hipersekresyonu ise, plağın daha da kalınlaşmasına neden olarak hava yolu obstrüksiyonunu ağırlaştırır. Ek olarak koyu ve yapışkan mukus kalıcı biofilm oluşumuna neden olur ve konsantrasyon musin ikincil savunma mekanizmalarının etkinliğini azaltır [13]. KF’deki bikarbonat sekresyon bozukluğu da mukus koyuluğunun artmasına neden olur. ENaC’ tan sodyum emilimi yanında, KFTR ve kalsiyum ile aktive olan klor kanallarından klor sekresyonu, hava yolu yüzey sıvısının hidrasyon dengesinin sağlanmasında temel mekanizmalardır.

KF’teki akciğer hastalığını açıklamada öne sürülen diğer bir hipotez de “tuz fazlalığı hipotezi”dir. Bu hipoteze göre, KFTR’deki bozukluk sonucunda, solunum yolu sıvısında sodyum ve klor miktarı artmıştır. Solunum yolları sıvısındaki beta defensin, lizozim, laktoferrin gibi antibakteriyel koruyucu proteinlerin fonksiyonları, bu sıvıdaki tuz miktarına bağlıdır. KF’te solunum yolu sıvısındaki tuz miktarı artmış olduğu için, bu proteinlerin fonksiyonlarında bozulma olur; bu da kronik bakteriyel enfeksiyona yol açar [17].

Persistan İnflamatuar Sürecin Etkisi: KF’te gösterilebilir enfeksiyon yokluğunda bile bronkoalveoler lavaj sıvısında inflammatuar hücreler ve interlökin (IL) 8 artar, IL-10 ve lipoksinler gibi anti-inflamatuar ürünler azalır [18]. IL-6 ve IL-8 gibi inflamasyon sitokinlerinde artış ve bunun sonucunda enfeksiyondan bağımsız olarak ortaya çıkan inflamasyon KF akciğer hastalığının önemli bileşenlerindedir [19,20]. Ayrıca, oksidan ve anti-oksidanlar arasındaki dengesizliğin neden olduğu oksidatif stres bu inflamasyona katkıda bulunur [19]. KF’deki artmış nötrofil aktivitesi ve birikiminden IL-17’nin sorumlu olduğu öne sürülmektedir [21]. KF’li kişilerin hava yolu makrofajlarında artmış olan TNF α , kaşeksi ve kilo kaybı nedenidir ve düzeyleri FEV₁ ile ters ilişkilidir. Nötrofil kemo-

taksisi ve adherensini engellemek gibi anti-inflamatuar etkileri olan lipoksinler de KF’li hastaların hava yolunda azalmıştır [12].

Artmış Nötrofil Aktivitesi ve Proteazların Etkisi:

KF’te hava yollarının kronik olarak bakteriyel patojenler ile enfekte olduğu bilinmesine karşın, ortaya çıkan inflammatuar yanıt, hem süre hem de ağırlık olarak patojenin yok edilmesi için gerekenden çok fazladır. Bunun nedenlerinden biri, hava yolunda fazla miktarlarda bulunan IL-8 ve lökötrien B4’ün fazla sayıda nötrofilin bölgeye göçüne neden olmasıdır [22]. KF’li hastaların polimorfonükleer lökositleri, KFTR’deki mutasyon ya da kronik enfeksiyon nedeni ile sağlıklı kişilerdekilerden hem yapısal hem de fonksiyonel olarak farklıdır [23].

Kistik fibrozisde nötrofiller fagositozu gerçekleştirmez ve sekonder nekroza uğrayarak, serin proteazlar gibi hücre içindeki medyatörler ortama salınır [22,24]. Ayrıca hava yolunda bulunan nötrofillerden spontan IL-8 salınımının arttığı ve IL-10 ile inhibisyona uğramadığı gözlenmiştir [23]. Proteazlar, fizyolojik koşullarda intraselüler ve ekstraselüler bakteriyel öldürmede önemli olmasına karşın, kronik hastalık durumunda proteaz-antiproteazlar arasındaki dengesizlik nedeni ile akciğer hasarı ve amfizem ortaya çıkar [22]. Ekstraselüler içeriği parçalayan lökosit elastaz, akciğer mikroçevresine hasar verir [22,24]. Bu aşırı inflamasyon süreci sonunda, akciğerlerde kronik hava yolu hasarı ve “re-modelling” oluşur [22].

KF ilişkili kronik akciğer hastalığındaki uzamış endobronşial proteaz aktivitesi akciğere özgü immün yanıtın birçok basamağına zarar verir [22]. Artmış lökosit elastaz aktivitesi doğumsal ve adaptif immunitenin bir çok elemanını olumsuz etkileyerek, hava yolunda pulmoner defansı azaltır. Bu nedenle KF’i sadece epitelyal değil aynı zamanda bir nötrofil hastalığı olarak da değerlendirmek gerekir [25].

Pseudomonas Enfeksiyonunun Etkisi: *Pseudomonas aeruginosa*’nın virulans etmenleri arasında olan piyosiyenin siliyer hareketleri ve mukosiliyer transportu olumsuz etkiler. Ayrıca, oksidatif stresi artırıp KFTR aracılı klor transferini bozarak KF’li kişilerde akciğer hastalığı bulgularının artışına neden olabilir [26].

Pankreas Hastalığı Patogenezi

Pankreas tutulumu ve KFTR genotipi arasında sıkı bir ilişki vardır ve ağır olarak nitelendirilen grup I, II, III mutasyonları ile birlikte pankreatik yetmezlik daha sık gözlenir [27-29]. Özellikle grup I ve II mutasyonu olan kişilerde hayatın ilk aylarında pankreatik yetmezlik bulgularının ortaya çıktığı bildirilmektedir [28]. KF’te koyu ve yapışkan sekresyonların duktusları tıkanması sonucunda pankreasın sindirim enzimlerinde yetersizlik ortaya çıkar. Duktus lumeninde biriken sekresyonlar, önce obstrüksiyon ve duktusta genişlemeye neden olur, sonrasında ise ekzokrin pankreas dokusunun hasarı ve fibrozis gelişir [30]. Kronik pankreatit ve adacık hücre kaybı sonucu insülin salınımında azalma ve insülin direnci nedeni ile diyabet oluşur. Bu

hastalarda pankreatik asiner dokunun fibröz ve yağlı doku ile yer değiştirdiği görülür [29]. Adacık hücre hasarından sorumlu olan bir başka mekanizma da, KF'deki artmış inflammatuar süreçtir ve hiperglisemi de bu sürece katkıda bulunur [31].

Karaciğer Hastalığı Patogenezi

KF hastalarının yaklaşık üçte birinde gelişen karaciğer hastalığında tipik lezyon biliyer tıkanıklık ve ilerleyici periportal fibrozisin neden olduğu fokal biliyer sirozdur [32]. KFTR kolanjiositler ve safra kesesi epitelyum hücrelerinin apikal bölümlerinde bulunur ve temel görevi duktus sekresyonlarının düzenlenmesidir. KF hastalarında, KFTR fonksiyonlarının olmayışı safra kanalının akışkanlığı ve alkalini-zasyonunu bozarak safra kanalı obstrüksiyonu ve karaciğer etkilenmesine neden olur. Periportal fibrozis gelişiminde de ilk basamak safra yolları hücrelerinin hasarıdır. Bununla birlikte beslenme eksiklikleri ve antibiyotik tedavilerinin de karaciğer üzerine olumsuz etkileri vardır [33]. İnflamasyon, fibrozis ve oksidatif stres ile ilişkili genlerdeki polimorfizmler hastalığa katkıda bulunur [32].

Renal Hastalık Patogenezi

KF'li kişilerin Bartter benzeri hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz tablosuna (Psödobartter Sendromu) eğilimleri vardır, idrarda NaCl atılımı azalır ve idrar konsantrasyonunda bozukluk olabilir. Bunların böbrek fonksiyonlarında primer bir bozukluktan mı yoksa hücre dışı sıvı hacmindeki değişikliklerden mi kaynaklandığı açık değildir. Böbreklerde özellikle korteks ve dış medullada KFTR mRNA ekspresyonu olduğu bilinmektedir ve KFTR, proksimal ve distal tübül epitelinin apikal bölgelerinde gösterilmiştir. Ayrıca, KFTR'in proksimal tübülde reseptör aracılı endositoz ile düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geri emiliminde rol oynadığı ve KF'li kişilerde bu proteinlerin renal geri emiliminde sorun olduğu öne sürülmektedir [34].

Barsak Tutulumunun Patogenezi

KF'te barsaklar hem birincil mukozal KFTR defektine, hem de pankreas ve safra yolları tutulumuna bağlı olarak etkilenir ve malabsorpsiyona ait klinik belirtiler ortaya çıkar. Bununla birlikte, barsak mukozasında KFTR defekti sonucu iyon transport anormallığı de ortaya çıkar [35]. KF'te klor sekresyonundaki bozulma sonucunda yenidoğanlarda mekonyum ileus ve obstrüktif bağırsak hastalığı oluşur [36].

KAYNAKLAR

1. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 2006; 440: 477-83.
2. 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.
3. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.

4. 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.
5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
6. Dong Q, Randak CO, Welsh MJ. A mutation in CFTR modifies the effects of the adenylate kinase inhibitor Ap5A on channel gating. *Biophys J* 2008; 95: 5178-85.
7. Leal T, Fajac I, Wallace HL, et al. Airway ion transport impacts on disease presentation and severity in cystic fibrosis. *Clin Biochem* 2008; 41: 764-72.
8. Riordan JR. CFTR function and prospects for therapy. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 701-26.
9. Michoud MC, Robert R, Hassan M, et al. Role of the CFTR Channel in Human Airway Smooth Muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 217-22.
10. Collaco JM, Cutting GR. Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 559-66.
11. Büscher R, Grasemann H. Disease modifying genes in cystic fibrosis: therapeutic option or one-way road? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006; 374: 65-77.
12. Soferman R. Immunopathophysiologic mechanisms of cystic fibrosis lung disease. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 44-8.
13. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 157-70.
14. Southern KW. Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. *Respiration* 2007; 74: 241-51.
15. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62: 360-7.
16. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008; 32: 1068-81.
17. Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: A short review. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: 3-5.
18. Machen TE. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: 218-30.
19. Chen J, Kinter M, Shank S, Cotton C, Kelley TJ, Ziady AG. Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelia leads to excess intracellular H₂O₂ and inflammatory cytokine production. *PLoS ONE* 2008; 3: e3367.
20. Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2006; 91: 786-8.
21. Dubin PJ, McAllister F, Kolls JK. Is cystic fibrosis a TH17 disease? *Inflamm Res* 2007; 56: 221-7.
22. Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 783-95.
23. Petit-Bertron AF, Tabary O, Corvol H, et al. Circulating and airway neutrophils in cystic fibrosis display different TLR expression and responsiveness to interleukin-10. *Cytokine* 2008; 41: 54-60.
24. Cowburn AS, Condliffe AM, Farahi N, et al. Advances in neutrophil biology: clinical implications. *Chest* 2008; 134: 606-12.
25. Jacquot J, Tabary O, Clement A. Hyperinflammation in airways of cystic fibrosis patients: what's new? *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8: 359-63.
26. Schwarzer C, Fischer H, Kim EJ, et al. Oxidative stress caused by pyocyanin impairs CFTR Cl(-) transport in human bronchial epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 1653-62.
27. Abdel Rahman H, Abdul Wahab A, Abdel Rahman MO, Mostafa OA. Faecal elastase-1 concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1066-9.

28. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 199-201.
29. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes* 2006; 55: 1939-45.
30. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology* 2007; 7: 447-50.
31. Stalvey MS, Brusko TM, Mueller C, et al. CFTR mutations impart elevated immune reactivity in a murine model of cystic fibrosis related diabetes. *Cytokine* 2008; 44: 154-9.
32. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 529-36.
33. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: S49-55.
34. Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Arch* 2009; 457: 1227-36.
35. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 35-49.
36. Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 467-91.

KİSTİK FİBROZİSTE KLİNİK BULGULAR

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'te klinik bulgular hastanın yaşına, tutulan sistemlere ve hastalığın ağırlığına göre değişiklikler gösterir.
- KF'te semptomların ortaya çıkış zamanı hastadan hastaya göre değişmektedir.
- Kronik rinosinüzit (özellikle pansinüzit) bulguları olan, nazal polip veya mukosel saptanan hastalarda KF araştırılmalıdır.
- Akciğer bulguları tüm yaş gruplarında en sık görülen bulgulardır, bunu gastrointestinal bulgular izlemektedir.
- Akciğer hasarının şiddeti hastanın yaşam kalite ve süresini belirlemektedir.
- Akciğer hasarını belirlemede pek çok faktör etkilidir.
- Solunum fonksiyon testleri (özellikle FEV₁) hastalığın izleminde, ağırlığını belirlemede ve prognozu öngörmede oldukça değerlidir.
- Mekonyum ileusu KF'in en erken bulgusu olabilir, mekonyum ileusu olan tüm bebekler KF yönünden araştırılmalıdır.
- Pankreatik yetmezlik bulguları erken yaşlarda ortaya çıkabileceği gibi daha sonraki yıllarda da ortaya çıkabilir.
- Dehidratasyon, hipokloremik hiponatremik metabolik alkaloz (Psödo-Bartter Sendromu) tablosuna giren her hastada KF düşünülmelidir.
- Atipik (klasik olmayan) vakalarda semptomlar daha geç dönemde ortaya çıkabilir ve daha hafif olabilir.

Birden fazla sistemi tutması nedeniyle kistik fibroziste (KF) klinik bulgular heterojendir [1,2]. KF'te erken tanı ve ardından uygun tedavi uzun dönem morbiditeyi azaltmak yanında hastalığa psikolojik ve sosyal adaptasyonu sağlar. Bu anlamda yenidoğan tarama programları bu amaca uygun olmakla birlikte yine de olguların yaklaşık %10'una tanı konulamayabilir. KF'e özgü klinik bulgular olmakla birlikte, KF düşündürülen ancak daha az spesifik ve mutlaka ayırıcı tanının yapılması gereken klinik bulgular da vardır. Tanıya yardımcı olan ve sık rastlanan tipik klinik bulgular Tablo 1'de yer almaktadır [3].

Yaşlara Göre Klinik Bulgular

KF oldukça geniş klinik bulgulara neden olmakla birlikte yaş gruplarına göre farklı klinik bulgular göstermektedir. Akciğer bulguları tüm yaş gruplarında en sık görülen bulgulardır, bunu gastrointestinal bulgular izlemektedir [4-7]. KF'in yaşa göre klinik bulguları Tablo 2'de verilmiştir.

Yenidoğan Dönemi

Solunum sistemi

Akciğerler doğumda normal olabilmekle birlikte inflamasyon ve enfeksiyonlar hızla gelişebilir. Öksürük, zizing, solunum sıkıntısı, takipne, retraksiyonlar ve bunların sonucunda hipoksi gelişebilir. Solunum sistemi bulgularının nedeni koyu ve yapışkan balgamın akciğerlerde oluşturduğu tıkanıklıktır. Akciğer grafisinde yer değiştiren ateletaziler, havalanma artışı ve pnömoniye ait bulgular gözlemlenebilir [1-7].

Gastrointestinal sistem

Mekonyum ileusu en erken bulgudur ve olguların %10-18'inde görülür [1,2,4,8]. Mekonyum ileusu olan tüm bebekler KF yönünden araştırılmalıdır. Bu hastalarda fetal dönemde polihidramniyoz saptanabilir ancak spesifik değildir. Mekonyum ileusu olan bebeklerde intestinal obstrüksiyon, peritonit, intestinal atrezi ve perforasyon gibi komplikasyonlar görülebilir.

Pankreatik yetmezlik KF'li olguların %85-90'ında görülür [8,9]. Doğumda bulgu verebilir veya bulgular daha sonraki yıllarda ortaya çıkabilir. Pankreatik yetmezlik varlığında yağlı, kötü kokulu ve çok miktarda gaita yapma gibi yakınmalar olur. Batında distansiyon ve gaz problemleri görülebilir. Bunların sonucunda kilo alamama ve malabsorbsiyon bulguları gelişir.

Uzamış yenidoğan sarılığı nadirdir ve genellikle mekonyum ileusu, parenteral beslenme ve kolestazisi artıran diğer nedenlerle birlikte görülebilir. Visköz safraının intrahepatik safra kanallarını tıkaması sonucu gelişir ve olguların %0.7'sinde görülür. Neonatal kolestazis saptanan tüm olgularda KF araştırılmalıdır [10,11].

Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemi

Üst Solunum Yolu

KF hastalarında üst solunum yolu (ÜSY) ile ilgili en önemli iki patoloji kronik rinosinüzit ve nazal poliptir, hastalarının yaklaşık yarısında bu patolojilere rastlanır

Tablo 1. KF düşündürülen klinik bulgular

	KF için spesifik bulgular	KF düşündürülen ancak daha az spesifik bulgular
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Mekonyum ileusu • Ekzokrin pankreas yetmezliği • Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Büyüme geriliği • Rektal prolapsus • Hipoproteinemi • Kolelitiazis • Biliyer siroz • Tekrarlayan pankreatit • Portal hipertansiyon • Primer sklerozan kolanjit
Sinopulmoner	<ul style="list-style-type: none"> • Mukoid <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ile akciğer enfeksiyonu • Üst loblarda bronşektazi • <i>Burkholderia cepacia</i> ile enfeksiyon • Nazal polip 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenza</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ile akciğer enfeksiyonu • Bronşektazi, atelektazi, hiperinflasyon ve persistan infiltrasyonların varlığı • ABPA • Tüberküloz ve vaskülit olmaksızın hemoptizi • Radyolojik olarak pansinüzit varlığı • Kronik, produktif öksürük
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> • Hipokloremik alkaloz • Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu 	<ul style="list-style-type: none"> • Parmaklarda çomaklaşma • <40 yaş osteopeni/osteoporoz • Atipik diyabet

[12,13]. Bilgisayarlı tomografi ve nazal endoskopinin tanı ve tedavide sağladığı imkanlarla ÜSY patolojilerinin KF hastalarındaki önemi daha iyi kavranmaya başlamıştır [14,15].

Kronik rinosinüzit ve nazal polip, ÜSY'da disfonksiyona, solunan havanın iyi filtre edilememesine, nemlendirilememesine ve ısıtılmamasına, nihayetinde ilave patolojilere ve yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olur [13-15]. ÜSY, fırsatçı mikroorganizmaların alt solunum yollarına inmeden önceki ilk kolonizasyon yeri ve rezervuarıdır. Dolayısıyla, KF hastalarındaki ÜSY patolojileri alt solunum yollarını da etkiler. Bu nedenle, KF hastalarında ÜSY patolojileri önemle ele alınmalı ve ilgili tedavi yaklaşımlarına öncelik verilmelidir [15]. Bu tedaviler arasında hipertonic salinle mukus uzaklaştırmak için nazal yıkama, kronik rinosinüzit tedavisi (antibiyotik, nazal steroid, vs.) sayılabilir. Medikal tedavi yetersiz kaldığında cerrahi yöntem de başvurulabilir ancak nüksler siktir [16,17].

KF'te nazal polip varlığına bazen alerjik semptomlar da eşlik eder. Bu durum nazal semptomları daha da ağırlaştırabilir. Alerji olmadan da KF hastalarında nazal polip varlığı siktir ve nazal polip saptanan her çocukta ter testi yapılmalı, KF araştırılmalıdır. Nazal polipler sıklıkla çok miktardadır ve tam tıkanıklığa neden olabilirler [12-15]. Morfolojik yapıları KF olmayan çocuklardan farklılık göstermez. Poliplerden alınan örneklerde siliyer fonsiyonlar normal bulunmuştur. Poliplerin kansere dönüşme riski yoktur ve sıklıkla hayatı tehdit edici değildir [16].

Frontal ve sfenoid sinüslerin aplazik veya hipoplazik olması KF'te sık rastlanan bulgudur [15]. Mukosel varlığı da çocuklarda nadir bir bulgudur ve KF düşündürmelidir. KF'te sıklıkla pansinüzit görülür [13-15]. Kronik rinosinüzitte sıklıkla burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku alma

duyusunda azalma ve sinüslerde dolgunluk hissi vardır. Diğer semptomlar arasında başağrısı, öksürük, kulaklarda dolgunluk hissi, ağızda kötü koku, yorgunluk, huzursuzluk, horlama, ağızdan nefes alma, burundan konuşma ve beslenme zorlukları sayılabilir [15-17]. KF'te sinüzite neden olan mikroorganizmalarla alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizma spektrumunu ayırır bu nedenle tedavide özellikle KF'e özel patojenleri kapsayan, *P. aeruginosa*'yı da içeren antibiyotik tedavisi 3-6 hafta süreyle verilmelidir [17].

Alt Solunum Yolu

KF'li hastalarda sıklıkla tutulan organların başında akciğerler gelmektedir, akciğer hasarının şiddeti hastanın yaşam kalite ve süresini belirlemektedir [18].

En sık görülen semptom öksürüktür, başlangıçta kuru vasıflı iken, giderek balgamlı bir hal alır, öksürük kronik ya da tekrar edicidir. Balgamlı öksürük, sabahları ve aktivite sonrasında daha belirgin, pürülan niteliktedir. Bu hastalar erken yaşlarda düzelmeyen ya da tekrar eden vizing atakları, pnömoni, kronik öksürük gibi nedenlerle başvurabilirler. Akciğer enfeksiyonlarının sayısı ve şiddeti arttıkça bronşektazi, atelektazi, kor pulmonale, çomak parmak oluşumu, solunum yetmezliği gibi bulgular tabloya eklenir [18-21].

Fizik muayenede göğüs ön-arka çapında artış, yaygın veya lokalize raller, vizing saptanır. Siyanoz ve çomak parmak geç bulgudur. Atelektazi, hemoptizi, bronşektazi, pnömotoraks ve kor pulmonale gibi komplikasyonlar genellikle birinci dekattan sonra ortaya çıkar [18,19].

Radyolojik olarak erken dönemde, bilateral havalanma artışı ve peribronşiyal kalınlaşmalar görülürken, komplikasyonlara ait bulgular daha geç dönemde saptanır.

Tablo 2. KF'in yaşlara göre klinik bulguları**Yenidoğan Dönemi**

- o Öksürük, vizing, takipne, retraksiyon
- o Akciğer grafisinde havalanma fazlalığı
- o Segmental veya lobar ateletazi
- o Bronşiyolit benzeri tablo
- o Solunum güçlüğü
- o Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, intestinal atrezi
- o Uzamış sarılık
- o Kilo alamama

Süt çocukluğu dönemi

- o Sık üst solunum yolu enfeksiyonu
- o Tekrarlayan bronşiyolit / akciğer enfeksiyonu
- o Öksürük, hırıltı, balgam
- o Tekrarlayan veya kronik ishal
- o Yağlı, pis kokulu gaita
- o Rektal prolapsus, invajinasyon
- o Büyüme geriliği
- o Ciltte tuzlu tat
- o Sıcak çarpması, dehidratasyon
- o Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz
- o Hipoproteinemi, ödem

Çocukluk dönemi

- o Tekrarlayan sinüzit, nazal polip
- o Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
- o Üst loblarda ateletazi / bronşektazi
- o Tedaviye dirençli astım
- o Göğüs ön arka çapında artma
- o Parmaklarda çomaklaşma
- o KF'e spesifik mikroorganizmaların izolasyonu
- o Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- o İdiopatik, tekrarlayan, kronik pankreatit
- o Kolestazis, biliyer siroz
- o Sklerozan kolanjit

Adölesan / erişkin

- o Sinüzit
- o Nazal polip
- o Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
- o Bronşektazi
- o Hemoptizi
- o ABPA
- o Solunum yolu hastalığı ile birlikte atipik diyabet
- o Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- o Pankreatik yetmezlik
- o Gecikmiş puberte
- o Konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna ikincil azospermi

Özellikle üst loblarda görülen bilateral bronşektazi KF için tipik ancak geç bir bulgudur [18-20].

KF'li hastalarda solunum fonksiyon testlerinin (SFT) izlenmesi hastalığın ağırlığını belirlemede ve prognozu öngörmeye oldukça değerlidir. Spirometrik değerlendirme her vizitte yapılmalıdır. FEV₁ değeri, prognoz ve mortalite ile doğrudan ilgili bir parametredir. FEV₁'de %10'dan fazla düşme olması akut pulmoner alevlenme açısından anlamlıyken, FEV₁'in beklenenin %30'undan daha az bulunması hastanın son dönem akciğer hastalığında olduğunun ve akciğer transplantasyonuna ihtiyacı olduğunun bir göstergesidir [21-23]. SFT'e ek olarak belli aralıklarla yüksek çözünürlüklü tomografi çekilmesi (bronşektazi skoru hesaplanabilir) ile hastalarda akciğer hasarı daha yakından izlenebilir. Günümüzde özellikle periferel havayollarındaki harabiyeti göstermede tomografinin SFT'den daha hassas olduğuna dair bilgiler artmaktadır [24]. Ancak, ülkemiz şartlarında radyasyon dozu, maliyet hesabı ve hastaya getireceği ek yarar dikkate alınarak, hasta bazında bu tetkiklerin planlanması uygun olur.

KF'te akciğer hasarını belirleyen pek çok faktör vardır. Ağır mutasyonlara sahip bireylerin akciğer hastalığının hızlı ilerlediği, hafif mutasyona sahip bireylerin ise solunum sistemi problemlerinin hafif düzeyde olduğu bilinmektedir [23]. Ancak mutasyonun cinsi akciğer hasarını belirlemede tek başına etken değildir. Mutasyon cinsinden başka, kız cinsiyet, pankreatik yetmezlik, büyüme geriliği, kötü çevre koşulları (erken yaşta mikroorganizmalarla karşılaşmak, sigara dumanına maruziyet, tedaviye uyumsuzluk), diyabetin kontrol altına alınamaması, antiinflamatuvar ve antioksidan sistemi etkileyen düzenleyici diğer genlerdeki mutasyonlar akciğer fonksiyonlarının hızla bozulmasına neden olan diğer faktörlerdir [19,25,26].

KF'te akciğer tutulumunun önemli bir özelliği de özel patojenlerle kolonizasyon/enfeksiyon oluşumudur. Bu mikroorganizmalar akciğerlerde kolonize olup, kronik dönemde hasar yaratabilir ya da zaman zaman akut pulmoner alevlenme bulgularına neden olabilirler [18,19]. Akut pulmoner alevlenme bulguları Tablo 3'te verilmiştir, bu bulgulardan 2 ya da daha fazlası tanı koydurucudur.

Tablo 3. KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenme bulguları

- Balgam miktarında artış, renginde değişiklik
- Öksürükte artış
- Dispne artışı
- Yeni olmuş veya artmış hemoptizi
- Halsizlik, düşkünlük
- Yüksek ateş
- İştahsızlık veya kilo kaybı
- Akciğer fizik muayene bulgularında değişiklik
- Pulmoner fonksiyonlarda en az %10'luk azalma
- Akciğer enfeksiyonunu düşündüren yeni radyolojik bulgular

Atipik, klasik olmayan kistik fibrozisli hastalarda akciğer bulguları:

KF'li hastaların %1-2'sinde KFTR proteini kısmen de olsa görev yapabildiğinden bu hastaların klinikleri daha hafiftir, bu hastalara "nonklasik" ya da atipik KF denir [27]. Bu hastaların terde klor düzeyleri normal veya hafif yüksektir, çoğunlukla yeterli pankreas fonksiyonlarına sahiptirler, malabsorbsiyon bulguları yoktur. Genellikle akciğer tutulumları tipik KF'li hastalara göre daha hafif ve geç başlangıçlıdır. Bu hastalar kronik sinüzit, bronşektazi, tekrarlayan pankreatit, fokal biliyer siroz, kolestaz, anormal glukoz toleransı, infertilite veya sıcak intoleransı nedeniyle başvuran hastalardır.

Atipik KF tanısında; KF düşündüren en az bir organ tutulumu olması ve normal veya sınırdaki ter testi düzeyleri ile birlikte iki mutasyonun gösterilmesi ya da anormal nazal potansiyel fark ölçümü sonucu tanı koydurucudur [19,22,23,27].

Gastrointestinal sistem

Pankreatik yetmezlik hastaların büyük bir kısmında görülür. Malabsorbsiyona bağlı batında distansiyon, yağlı pis kokulu gaita yapma, büyüme geriliği bu dönemde de saptanan bulgulardır. Olguların %15'inde rastlanması nedeniyle rektal prolapsus varlığında KF araştırılmalıdır [10,14,17].

Pankreatik yetmezliğe bağlı tekrarlayan pankreatik atakları, yağda eriyen vitamin (A, D, E, K) eksikliklerine bağlı anemi, kanama diyatezi, ciltte döküntüler, rikets ve keratokonjunktivit gibi göz komplikasyonları gelişebilir

[9,14,28]. Ayrıca protein emilimindeki bozukluk sonucu hipoproteinemi ve ödem görülebilir.

Su ve elektrolit kaybı özellikle süt çocuklarında ve sıcak havalarda önemli sorunlara neden olabilir. Terden fazla miktarda tuz kaybı olması nedeniyle oral tuz alımının yeterli olmadığı durumlarda dehidratasyon, hipokloremik, hiponatremik metabolik alkaloz (Psödo- Bartter Sendromu) gelişebilir. Psödo-Bartter Sendromu süt çocukluğunun önemli klinik bulgularından biridir [29]. Dehidratasyonla başvuran hastalarda ayrıntılı öykü alınmalı ve gerekirse KF yönünden araştırılmalıdır. Öpünce tuzlu tat gelmesi her yaş grubunda olduğu gibi bu dönemde de görülebilir.

Adölesan ve Erişkin Dönem

Farklı mutasyon tiplerinin tanımlanması ile klinik bulguların daha hafif olduğu olgular bu dönemde tanı alabilmektedirler. Yine erken tanı ve tedavi yöntemleri ile KF'li hastaların yaşam süreleri uzamakta ve erişkin döneme ulaşabilmektedirler.

Solumun Sistemi

Tekrarlayan / kronik sinüzit, pansinüzit ve nazal polipler bu yaş grubunda siktir. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, bronşektazi bu dönemde de görülebilmektedir. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) olguların %1-15'inde görülür ve ABPA varlığında KF mutlaka araştırılmalıdır. ABPA akciğer bulgularının ağırlaşmasına da neden olabilir [14,30].

Şekil 1. KF'in klinik bulgularının başlangıç yaşları

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

Gastrointestinal sistem

İntrahepatik kanalların obstrüksiyonu sonucu gelişen fokal biliyer siroz hastaların %5'inde görülür ve genellikle 15 yaşından sonra bulgu verir. Biliyer siroz portal hipertansiyona ve özefagus kanamalarına neden olabilir. Primer sklerozan kolanjit diğer bir bulgudur [7-9,31].

Endokrin Sistem

Yaşla beraber KF ile ilişkili diyabet görülebilir. Kistik fibrozisli hastalarda görülen diyabet tip 1 ve tip 2 diabet ile tamamen benzer değildir. Yirmibeş yaşın üzerindeki olgularda %30 oranında KF ile ilişkili diyabet görülmektedir. Diyabet gelişmemiş adölesanlarda da %40 oranında glukoz toleransında bozukluk görülebilmektedir [14]. Osteopeni çocukluk döneminde başlamakla birlikte adölesan dönemde bulgu verir. Vitamin D eksikliği ve sık kortikosteroid kullanımı sonucu osteoporoz görülebilir [32-35].

Ürogenital Sistem

Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu ve buna bağlı azospermi nedeniyle erkekler önemli oranda infertilidir (%90). Kadınlarda koyu yapışkan mukus nedeniyle kronik servisit ve fertilité bozuklukları görülebilir. Bunların dışında böbrek taşları ve ileriki dönemlerde böbrek yetmezliği görülebilir [7-10,14,35,36].

KF'in klinik bulgularının görülme yaşları Şekil 1'de özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Wallis C. Diagnosis and presentation of 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; 866-72.
- Wallis C. Diagnosis of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007; 99-108.
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006; 61: 627-35.
- Yalçın E. Kistik fibroziste klinik bulgular ve tanı. In: Dağlı E, Karakoç F; eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2007; 225-30.
- Robinson P. Cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 237-41.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
- Çetin İ. Kistik fibroziste solunum sistemi belirtileri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 150-6.
- O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 30:1891-904.
- McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 583-90.
- Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 67-70.
- Yüce A. Kistik fibroziste gastrointestinal tutulum. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 157-70.
- Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimaraes RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009; 75: 806-13.
- Wiatrak BJ, Myer CM, Cotton RT. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *Am J Dis Child*. 1993; 147: 258-60.
- Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16: 231-6.
- Elmas C. Kistik fibroziste diğer sistem belirti ve bulguları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 179-96.
- Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002; 111: 1081-6.
- Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 10-4.
- 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.
- 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; 873-87.
- Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003; 361: 681-9.
- Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis. *N Eng J Med* 2002; 347: 439-42.
- Doull IJM. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 62-6.
- Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ* 2007; 15: 335:1255-9.
- de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 80-5.
- Merlo CA, Boyle MP. Modifier genes in cystic fibrosis lung disease. *J Lab Clin Med* 2003; 141: 237-41.
- Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis. *Am J Med Gen* 2002; 111: 88-95.
- Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diaseases. *Curr Opin in Pulm Med* 2003; 9: 498-503.
- Pekcan S, Kose M, Doğru D, et al. A 4-month-old boy with acrodermatitis enteropathica-like symptoms. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 119-21.
- Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, et al. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 115-6.
- Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis*. *Eur Respir J* 2000; 16: 464-71.
- Akata D, Akhan O, Ozcelik U, et al. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. *Eur J Radiol* 2002; 41: 26-33.
- Döring G, Conway SP. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 18-25.
- Çobanoğlu N, Atasoy H, Özçelik U, et al. Relation of bone mineral density with clinical and laboratory parameters in pre-pubertal children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009;44: 706-12.
- Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005; 146: 681-7.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Cystic Fibrosis Foundation Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153: S4-S14.
- Özçelik U, Beşbaş N, Göçmen A, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 22-7.

KİSTİK FİBROZİSTE MİKROBİYOLOJİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'te solunum yollarında kolonizasyona ve enfeksiyona en sık yol açan mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia* kompleksidir.
- İkinci derecede öneme sahip olanlar ise solunum sinsityal virus, influenza virus ve *Aspergillus fumigatus*'tur.
- Non-tüberküloz mikobakteriler, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans* KF'te son yıllarda gittikçe artan sıklıkta izole edilmektedir, ancak patojenik rolleri henüz kesinlik kazanmamıştır.
- *P. aeruginosa* KF'te solunum yollarında hastalığa yol açan en önemli patojendir. İlk izole edilen *P. aeruginosa* suşları nonmukoid koloni tipinde olup, pek çok antibiyotiğe duyarlıdır. Zaman içinde olguların çoğu "mukoid" fenotipte *P. aeruginosa* suşları ile kronik enfeksiyon geliştirirler. Mukoid suşun saptanması enfeksiyonun kronikleştiğinin en önemli göstergesidir.
- KF'teki balgamın yoğun viskoz yapısı, polimikrobiyal üremeler ve bazı bakterilerin yavaş üreme hızı göstermeleri nedeniyle kültürlerin değerlendirilmesi oldukça güçtür ve deneyim gerektirmektedir.
- Kullanımda olan ticari otomatize sistemlerin çoğu KF patojenlerini doğru tanımlamada ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarını saptamada yetersiz kalmaktadır.
- KF'te sekresyonlar sıklıkla viskoz olduğundan örneklerin uygun bir yöntemle çözünmesi gerekmektedir. Bu amaçla balgam dithiothreitol veya DNase gibi mukolitik ajanlar ile muamele edildikten sonra sulandırılmalı ve kantitatif kültür yapılmalıdır.
- Polimikrobiyal kolonizasyon/enfeksiyon, KF için karakteristik olduğundan örnekte bulunan her mikroorganizmanın ayrı ayrı izole edilmesi ve tanımlanması gerekmektedir.
- Mukoid *P. aeruginosa* kültür plaklarında sıklıkla diğer gram negatif ve pozitif bakterileri kapatarak izolasyonlarını zorlaştırdığı için KF solunum yolu örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirmesi için seçici besiyerlerinin kullanılması gerekmektedir.

Solunum yolu enfeksiyonları kistik fibrozis (KF) olgularında morbidite ve mortaliteden en sık sorumlu olan klinik durum olarak kabul edilmektedir. KF'te görülen solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla polimikrobiyal özellikte olup, tedavi ile eradikasyon her zaman mümkün olmamaktadır. KF'te solunum yollarında kolonizasyona ve enfeksiyona en sık yol açan ve esas önemli olan mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia* kompleks olup, ikinci derecede öneme sahip olanlar ise solunum sinsityal virus, influenza virus ve *Aspergillus fumigatus* olarak sıralanabilir. Non-tüberküloz mikobakteriler (NTM), *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans* bu olgularda son yıllarda gittikçe artan sıklıkta izole edilmekle birlikte, bu mikroorganizmaların patojenik rolleri henüz kesinlik kazanmamıştır [1-5].

KF'te mikrobiyal ekolojiye bakıldığında üç nokta dikkati çekmektedir. Birinci nokta KF'te farklı türde bakteri, veya bakteri, virus ve mantarların sıklıkla koenfeksiyon yapması; ikinci nokta ise koenfeksiyon yapan bu türlerin birbirlerine karşı sinerjistik ve/veya antagonistik özellikte olmasıdır. Dikkati çeken son nokta ise bu patojenlerin KF akciğerlerinde ortaya çıkan seçici baskı ortamında evrimleşmeleri ve bu nedenle bazı farklılık ve avantajlar kazanmalarıdır [6]. Koenfeksiyon aynı tür bakterinin tamamen farklı fenotip ve genotipteki suşları ile de gerçekleşebilmektedir. Yapılan araştırmalar bir KF balgam örneğinde farklı fenotipte *P. aeruginosa* izolasyonunun bir ile altı arasında değiştiğini göstermektedir [6]. Kronik enfeksiyon ortamında gerçekleşen evrimleşme sırasında bakteri doğal olarak genetik değişikliklere uğrayabilmektedir. Bu genetik değişiklikler bakterinin antibiyotiklere ve konağın savunma mekanizmalarına direnç göstermesini sağlayarak bakterinin yaşam şansını arttırmakta ve enfeksiyonun kalıcılığına neden olmaktadır.

Farklı mikroorganizmalar arasındaki etkileşim sinerjistik veya antagonistik özellikte olabilmektedir. KF mikrobiyolojisinde uzun süredir kabul gören bir gerçek hastalığın erken dönemlerinde gelişen *S. aureus* kolonizasyonu/enfeksiyonunun solunum yollarını *P. aeruginosa*'ya duyarlı hale getirmesidir. Benzer bir ilişki solunum sinsityal virus ve *P. aeruginosa* arasında da gösterilmiştir. Mukoid *P. aeruginosa* ile kronik kolonizasyonun *S. maltophilia*, *A. xylosoxi-*

dans ve *Mycobacterium abscessus* gibi nadir görülen bakterilerle enfeksiyonu kolaylaştırdığı da öne sürülmektedir [2,6]. Antagonistik ilişkiye en güzel örnek ise yine *S. aureus*-*P. aeruginosa* arasında görülen kompetitif ilişkidir. *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve diğer gram pozitif bakterileri parçalayarak açığa çıkan demiri kendi üremesi için kullanmaktadır.

KF'TE KOLONİZASYON VE ENFEKSİYONA YOL AÇAN MİKROORGANİZMALAR

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa KF'te solunum yollarında hastalığa yol açan en önemli patojendir. *P. aeruginosa*'nın alt solunum yollarına yerleşmesi artan morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. İlk izole edilen *P. aeruginosa* suşları nonmukoid koloni tipinde olup, pek çok antibiyotiğe duyarlıdır. Bazı araştırmacılar bu devrede yoğun bir antimikrobiyal tedavi ile eradikasyonun sağlandığını ileri sürmektedirler [5]. Ancak zaman içinde olguların çoğu "mukoid" fenotipte *P. aeruginosa* suşları ile kronik enfeksiyon geliştirmektedirler. Mukoid suşun saptanması enfeksiyonun kronikleştiğinin en önemli göstergesidir. Mukoid suşlar solunum yolunda, bir tür ekzopolisakkarit olan aljinattan zengin biyofilmler şeklinde yaşamaktadırlar. KF hastalarında solunum yollarında gelişen enflamatuvar yanıt sırasında oluşan oksijen radikallerinin bakteri genomunda mutasyonlara yol açarak aljinat sentezini indüklediği gösterilmiştir. Bakteriler ortam koşullarına bağlı olarak moleküler organizasyonlarını değiştirebilmekte ve böylelikle farklı patojenite seçeneklerine sahip olma yeteneği kazanmaktadır. Bu durum bakteri açısından çeşitli avantajlar sağlamaktadır. Biyofilmi oluşturan hücreler ekzopolisakkarit matriks sayesinde ortamdaki besin maddelerini kolaylıkla yakalayıp yoğunlaştırırlar. Biyofilm içinde üreme sayesinde *P. aeruginosa* hem antibiyotiklerin etkisinden hem de akciğerlerdeki immün yanıtın koruyucudur [7-9].

KF hastalarında kolonize olan *P. aeruginosa* suşları erken yaşlarda genetik heterojenite gösterirken zamanla solunum yollarına yerleşen *P. aeruginosa* genotipinin değişmediği, hastalığın stabil olduğu ve alevlenme gösterdiği dönemlerde aynı genotipi gösteren suşun izole edildiği izlenmektedir [9].

KF hastalarında *P. aeruginosa* kolonizasyonunun eradikasyonunda kritik nokta bakteri izolasyonunun bakteri solunum yollarına ilk yerleştiği zaman yapılabilmesidir. Bilindiği gibi bu dönemde *P. aeruginosa* genellikle nonmukoid özellikte olup, antibiyotiklere duyarlıdır [5,10]. Enfeksiyon kronikleştikçe *P. aeruginosa* suşları bazı fenotipik değişimlere uğradıklarından mikrobiyolojik tanılarındaki da güçlük yaşanmaktadır. Aynı zorluk antibiyotik duyarlılık testlerinin yorumunda da görülmektedir [11,12].

P. aeruginosa'yı kültürde saptamanın güçlüğü ve bazı durumlarda saptamada geç kalma anti-*Pseudomonas* antikorlarının tanındaki yerini gündeme getirmiştir. Çeşitli

prospektif çalışmalar serolojik yöntemlerle antikor saptanmasının kültür pozitifliğinden önce gerçekleştirilebileceğini ve *P. aeruginosa* kolonizasyonunu erken belirleme açısından tanısal değeri olduğunu ileri sürmektedirler [13-15]. *P. aeruginosa*'ya ait virulans faktörlerinden ekzotoksin A, elastaz, fosfolipaz C ve proteaza karşı saptanan antikor titreleri erken anti-pseudomonal tedaviye olanak sağlayarak hastalık prognozunu olumlu yönde etkileyebilmektedir. Ratjen ve ark. anti-pseudomonal antikorların tedavi izleminde de faydalı olduğunu, başarılı bir tedavi sonunda antikor titresinin anlamlı ölçüde düştüğünü vurgulamaktadırlar [15].

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus 10 yaşını geçen KF olgularının yaklaşık %50'sinde saptanan bir bakteridir. *S. aureus* sıklıkla KF olgularında solunum yolu örneklerinden ilk izole edilen patojendir [4, 16]. *S. aureus*'a bağlı morbidite ve mortalite yüksek olmamakla birlikte solunum yollarında *S. aureus*'a bağlı gelişen hasarın *P. aeruginosa* ile kolonizasyonu kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. Bu nedenle KF olgularında *S. aureus* eradikasyonu önerilmektedir. *S. aureus* nazal taşıyıcılığı KF olgularında daha yüksektir [17]. *S. aureus* hastadan hastaya veya aile üyeleri arasında sıklıkla geçiş gösterebilmekte ve aynı suş ile uzun süreli kolonizasyon ve/veya enfeksiyon gelişebilmektedir [17].

KF olgularından izole edilen *S. aureus* suşlarının bir özelliği okzotrofik formların sık görülebilmesidir. Bu okzotrofik formlar daha önceden "timidin bağımlı izolatlar" olarak tanımlanırken günümüzde "küçük koloni varyantları (KKV)" olarak isimlendirilmektedirler. KKV mikrobiyolojik besiyerlerinde yavaş üreyen, tipik *S. aureus* morfolojisi göstermeyen ve normal *S. aureus* suşlarına göre antibiyotiklere daha yüksek oranlarda direnç gösteren türlerdir. KKV, *S. aureus*'un KF solunum yollarında kalıcılığı ile ilişkilendirilmektedir. KKV'nın daha çok hücre içi yerleşim göstermeleri, konak savunma mekanizmalarına daha dirençli olmalarına neden olmaktadır [18,19]. *S. aureus* KKV'nın, KF hastalığında görülme oranının yüksek olduğu saptanmıştır. KF hastalarında *S. aureus* prevalansını inceleyen prospektif bir çalışmada hastaların %72.2'sinin *S. aureus* ile enfekte olduğu, bunların %46'sında *S. aureus* KKV bulunduğu belirlenmiştir [20]. *S. aureus* KKV kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan olgularda daha sık görülmektedir. Bu durum hem *P. aeruginosa* tarafından salgılanan 4-hidroksi 2-heptilkinolin-N-oksit maddesine hem de biyofilm ortamında *S. aureus*'un ortama daha kolay uyum sağlayan KKV formuna dönüşme mekanizmasına bağlanmaktadır [21]. *S. aureus* KKV hem antibiyotik direnci hem de solunum yolu enfeksiyonunun kalıcılığı açısından önem taşıdığından KF hastalarının solunum yolu örneklerinde dikkatle değerlendirilmeli ve rapor edilmelidir.

Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları ile kolonizasyon ve enfeksiyon oranı tüm topluluklarda arttığı gibi KF popülasyonunda da artış göstermektedir. Bu oran farklı merkezlerde %0-23 arasında değişmektedir [19].

KF'te kronik MRSA enfeksiyonu ciddi bronşektazi ile ilişkilendirilse de MRSA enfeksiyonu ile akciğer fonksiyonlarının kötüleşmesi arasındaki ilişkiye yönelik sonuçlar çelişkilidir. Kronik MRSA enfeksiyonunun solunum fonksiyonlarını bozduğu ve daha yoğun bir tedavi gerektirdiği saptanmakla birlikte geçici MRSA kolonizasyonunun akciğer fonksiyonları üzerine belirgin bir etkisi olmadığı ileri sürülmektedir [22]. Miall ve ark. MRSA enfeksiyonunun solunum fonksiyonları üzerine belirgin bir etkisi olmadığını ancak KF'li çocuklarda büyüme üzerine negatif etkisi olduğunu öne sürmektedirler [23]. MRSA ile kolonize pek çok KF olgusunun *P. aeruginosa*, *B. cepacia* kompleks ve diğer bakterilerle de kolonize/enfekte olduğu göz önüne alınırsa, MRSA'nın KF'teki klinik önemini kesin olarak açığa çıkarmak her zaman olası değildir.

Haemophilus influenzae

H. influenzae özellikle çocuk KF olgularında üçüncü sıklıkta izole edilen patojen olup erişkin olgularda nadiren saptanmaktadır. KF olgularından izole edilen *H. influenzae* izolatlarının büyük çoğunluğu kapsülsüz tiplerdir. Çocuk KF olgularında sıklıkla izole edilen bu bakterinin KF akciğerlerinde gelişen patolojideki rolleri henüz açıklığa kavuşmamıştır. KF'te *H. influenzae* izolasyonu ile ilgili olarak karşılaşılan en büyük problem balgam örneğinde sıklıkla bulunan mukoid *P. aeruginosa* suşlarının kullanılan besiyerlerinde *H. influenzae* kolonilerini kaplaması ve izolasyonu hemen hemen olanaksız hale getirmesidir [2,11].

***Burkholderia cepacia* Kompleks ve Diğer İlişkili Bakteriler**

KF solunum yolu hastalığının daha geç dönemlerinde izole edilen bakteriler *B. cepacia* kompleks, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans* olarak sıralanabilir. Bunlar arasında en ciddi patolojiye yol açan *B. cepacia* kompleks grubunda bulunan patojenlerdir. *B. cepacia* kompleks içinde yaklaşık 10 farklı genomovar bulunmakta olup, bunlar içinde *B. multivorans* (genomovar II) ve *B. cenocepacia* (genomovar III) en sık hastalığa yol açan türlerdir (Tablo 1). *B. cenocepacia* hızla ilerleyen nek-

rotizan pnömoni ve ölümle karakterize "cepacia sendromu" olarak tanımlanan bir kliniğe neden olmaktadır [24,25]. *B. cepacia* öncelikle bir bitki patojeni olarak bilinmektedir. Aynı zamanda *B. cepacia* kompleks türleri sıklıkla tarım alanında biyopestisid ve ürün geliştirme ajanı olarak kullanılmaktadır [26].

Bu komplekste yer alan türler sıklıkla çoklu antibiyotik direnci taşımakta ve hastadan hastaya kolaylıkla geçebilmektedir. Çapraz bulaşın yanı sıra yeni olguların daha çok çevreden sporadik kazanıma bağlı olduğu düşünülmektedir. *B. cepacia* kompleks prevalansı merkezler arasında büyük değişkenlik göstermekle birlikte herhangi bir epideminin söz konusu olmadığı bölgelerde genellikle %10'un altındadır. Tür dağılımı coğrafi bölge ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasına göre değişmektedir. Medikal cihazların, dezenfektanların ve fizyoterapi için kullanılan bazı aletlerin *B. cepacia* kompleks tarafından kontaminasyonunun salgınlara yol açtığı bilinmektedir [26].

KF'te *B. cepacia* kompleks'e ait olarak en sık saptanan patojen *B. cenocepacia*'dir. *B. cenocepacia* Kuzey Amerika ve İtalya'da daha yaygınken, *B. multivorans* Avrupa'nın diğer bölgelerinde daha yaygındır [26,27]. Ancak İngiltere ve ABD'de bu bakterinin yayılımını engellemek amacıyla uygulanan sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri sonucunda KF popülasyonunda *B. cenocepacia* prevalansı giderek azalırken *B. multivorans* sıklığının arttığı izlenmektedir [26].

Avrupa, Amerika ve İngiltere'deki KF Enfeksiyon Kontrol gruplarının oluşturduğu görüş birliği sonucu 2004 yılında yayınlanan dökümanlarda KF'li olguların *B. cepacia* kompleks varlığı ve çapraz bulaş açısından düzenli mikrobiyolojik sürveyansı önerilmektedir. Özellikle *B. cenocepacia* tanımlanan bir hastanın diğer KF hastalarına çapraz bulaşı önlemek için izole edilmesi gerektiği belirtilmektedir [5,25].

KF hastalarında *Burkholderia* türleri dışında diğer non-fermentatif gram negatif basillere de rastlanmaktadır. Bunlar arasında bulunan *Stenotrophomonas maltophilia* düşük virülansa sahip fırsatçı bir patojen olarak bilinmek-

Tablo 1. *Burkholderia cepacia* kompleks genomovarı (Gowan 2007, Mahentiralingam 2008'den modifiye edilmiştir)

Tür	Genomovar	Çapraz bulaş riski	KF akciğer hastalığında rolü
<i>Burkholderia cepacia</i>	I	+	±
<i>Burkholderia multivorans</i>	II	+	+
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	III	+	+
<i>Burkholderia stabilis</i>	IV	?	±
<i>Burkholderia vietnamiensis</i>	V	?	±
<i>Burkholderia dolosa</i>	VI	+	+
<i>Burkholderia ambifaria</i>	VII	?	-
<i>Burkholderia anthina</i>	VIII	?	±
<i>Burkholderia pyrocinia</i>	IX	+	?
<i>Burkholderia ubonensis</i>	X	?	?

?: Yeterli klinik veri bulunmamaktadır, ±: çok zayıf olasılıklı

le birlikte immünkompromize olgularda ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara yol açabilmektedir. *S. maltophilia* gibi *Achromobacter xylosoxidans* da KF olgularında giderek artan oranlarda izole edilmektedir [2,3]. Bunun nedeni hem bu olguların yaşam sürelerinin uzamasına bağlı olarak solunum yollarını kolonize eden mikroorganizma çeşitliliğinin artması hem de gelişen mikrobiyolojik tanı tekniklerine bağlı olarak tanımlanabilen türlerin artmasıdır. *B. gladioli*, *B. cepacia* kompleks dışında bulunan bir tür olup akut solunum yolu enfeksiyonu, apse ve transplantasyon sonrası komplikasyonlarla ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda KF örneklerinden tanımlanan türler arasında *Ralstonia* ve *Pandora* türleri de katılmıştır [3]. *Ralstonia* türlerinin KF'teki klinik önemi bilinmemekle birlikte, son yıllarda yayınlanan raporlar *Pandora* türlerinin ciddi solunum yolu hastalığı ve bakteriyemiden sorumlu olabileceğini belirtmektedirler [28]. Prevalansın artmasına rağmen tüm bu türlerin KF solunum yolu hastalığındaki patojenik rollerine dair kesin kanıt henüz bulunmamaktadır. Bu bakteri türleri ile ilgili en önemli problem yanlış olarak *B. cepacia* kompleks üyeleri olarak tanımlanmaları ve bu nedenle hastaya ciddi medikal, psikolojik ve sosyal yük getirmesidir.

Non-tüberküloz Mikobakteriler

KF'te non-tüberküloz mikobakterilere (NTM) bağlı hastalık tanımlanması, KF'in ciddi ilerleyişi yanında NTM'e bağlı hastalığın yavaş ilerlemesi, NTM ve KF'e bağlı klinik ve radyolojik bulguların çakışması gibi nedenler dolayısıyla güçlük göstermektedir. Bazı olgu raporları NTM enfeksiyonu ile KF'te klinik ve radyolojik bulguların kötüleşmesi arasında bir ilişki kurarken, diğer çalışmalar NTM izolasyonu ve buna bağlı ortaya çıkan etkiler arasında uzun bir zaman aralığı olduğunu vurgulamaktadırlar [28,29]. Bazı olgularda ise geçici bir NTM taşıyıcılığı olduğu saptanmıştır [29]. Olivier ve ark.nın ABD'de 21 KF merkezinden yaklaşık 1000 olgunun izlemi ile gerçekleştirdikleri çalışmanın sonuçlarına göre NTM prevalansı %13 olup, bunların %72'si *Mycobacterium avium* kompleks ve %16'sı *Mycobacterium abscessus*'dur. Bu çalışmada NTM pozitif bulunan olguların %40'ı 40 yaşın üstünde olup, akciğer patolojilerinin daha hafif düzeyde olduğu, daha fazla *S. aureus* ancak daha az *P. aeruginosa* kolonizasyonuna sahip oldukları belirlenmiştir [29].

NTM'nin KF kliniği üzerine olan etkileri konusunda farklı veriler bulunmaktadır. KF'te en belirgin kliniğe *M. abscessus*'un yol açtığı bildirilmektedir. NTM kültürü açısından bir kez pozitif olan bir KF olgusunda klinik gidişin bozulacağı veya mikobakteriyel enfeksiyona yönelik bir patoloji gelişeceği söylenemez. Öte yandan NTM açısından birkaç kez kültür pozitifliği olan ve balgam yaymasında aside dirençli basil saptanan olgularda klinik olarak anlamlı NTM enfeksiyonu gelişmesi daha olasıdır. NTM açısından pozitif kültürü olan bazı KF olgularının anti-tüberküloz tedaviye yanıt vermeleri, bu bakterilerin KF'teki klinik önemlerine dikkat çekmektedir [2,28,29].

Aspergillus ve Diğer Mantarlar

Mantarlar KF olgularının solunum örneklerinde sıklıkla saptanmaktadır. *Aspergillus fumigatus* olguların %40-60'ından, *Candida albicans* %75-90'ından izole edilmektedir. Mikrobiyolojik tanı tekniklerindeki ilerleme ile birlikte bu olgulardan sık izole edilen mantarlar arasında *Scedosporium* türleri de girmiştir. KF'te *Aspergillus* türleri astım, alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), aspergilloma ve nadiren gerçek doku invazyonu ile karakterize enfeksiyona yol açarlar. KF'te aspergillozis tanısı klinik bulguların örtüşmesinden dolayı güçlük göstermektedir [30,31].

Aspergillus'a bağlı en sık görülen hastalık tablosu ABPA'dır. ABPA KF olgularının yaklaşık %10'unda görülmektedir. Akciğerlerde *A. fumigatus*'a bağlı gelişen bir aşırı duyarlılık tepkimesi olan ABPA sıklıkla yüksek IgE düzeyleri ve yüksek eozinofil sayısı (>1000/mm³) ile karakterizedir. KF'te sık antibiyotik kullanımı fungal kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır. KF'te ABPA gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri de atopidir. Epizodik ve tekrarlayan bir hastalık olan ABPA, KF'te pulmoner hastalıklarının kötüleşmesine yol açmaktadır [2,31].

A. fumigatus'un dışında *Scedosporium apiospermum*, *Aspergillus terreus*, *Exophiala dermatitidis* ve *Scedosporium prolificans* da KF'te solunum yollarında kronik kolonizasyona neden olabilirler [30]. Fungal kolonizasyonun KF'te solunum yolu hastalığı üzerine etkisi tartışmalı olmakla birlikte filamentöz mantarlarla kolonizasyonun lokal enflamatuvar yanıtı arttırabileceği ve bunun da akciğer fonksiyonlarını kötüleştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Fungal kolonizasyonun saptanması özellikle akciğer transplantasyonu planlanan olgularda ciddi öneme sahiptir. KF olgularının balgam örneklerinde *Candida* türleri de sıklıkla izole edilmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun kullanımları sonucunda mukozaların *Candida* türleri ile kolonizasyonu beklenen bir sonuçtur. Ancak *Candida* türlerinin alt solunum yolu enfeksiyonu oluşumunda rolleri olduğuna dair bir bulgu henüz bulunmamaktadır [2].

KF'TE MİKROBİYOLOJİK ÖRNEKLERİN LABORATUVAR ANALİZİ

Etken Mikroorganizmaların İzolasyonu ve Tanımlanması

KF mikrobiyolojisinde balgam ve bronkoalveolar lavaj (BAL) kültürünün kantitatif yapılması önerilmektedir. Kantitatif kültür ile elde edilen sonuçlar özellikle antipseudomonal antimikrobiyal tedavi sonuçlarının izlenmesinde yarar sağlamaktadır. Kantitatif kültür sonuçları değerlendirilirken geçerli olan kriter balgam veya BAL'da $\geq 10^5$ cfu/ml bakteri bulunmasının alt solunum yolu enfeksiyonu lehine yorumlanmasıdır.

KF olgularının solunum yolu örneklerinin değerlendirilmesi mikrobiyoloji laboratuvarları için çeşitli yönlerden zorluk taşımaktadır. Balgamın yoğun vizkoz yapısı, polimikrobiyal üremeler ve bazı bakterilerin yavaş üreme hızı

Tablo 2. KF solunum yolu patojenlerinin kültürü için önerilen koşullar

Organizma	Besiyeri	İnkübasyon koşulları	Tanımlama metodu
<i>Haemophilus influenzae</i>	300 µg/ml basitrasin içeren at kanlı çikolata agar	35-37°C, %5-10 CO ₂ , 72 saat	Konvansiyonel
<i>Staphylococcus aureus</i>	Mannitol tuz agar Columbia kanlı agar	35-37°C, normal atmosfer, 72 saat	Konvansiyonel
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MacConkey agar EMB agar ^a	35-37°C, normal atmosfer, 72 saat	Konvansiyonel
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	BCSA ^b , OFBL ^c MacConkey agar	35-37°C, normal atmosfer, 96 saat	Moleküler
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	MacConkey agar EMB agar	35-37°C, normal atmosfer, 72 saat	Konvansiyonel
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	MacConkey agar EMB agar	35-37°C, normal atmosfer, 72 saat	Konvansiyonel, moleküler
<i>Ralstonia, Pandoraea, Inquilinus</i>	BCSA, OFBL MacConkey agar EMB agar	35-37°C, normal atmosfer, 96 saat	Moleküler
<i>Nontüberküloz mikobakteriler</i>	BACTEC Löwenstein Jensen	37°C, normal atmosfer, 6-8 hafta	PCR RFLP ^d Sekans analizi
<i>Aspergillus spp.</i>	Sabouroud dekstroz agar	30°C, normal atmosfer, 3 hafta	Konvansiyonel

^a: Eosin methylene blue agar, ^b: Burkholderia cepacia selective agar, ^c: Oxidative fermentative bacitracin lactose agar, ^d: Restriction fragment length polymorphism

göstermeleri nedeniyle kültürlerin değerlendirilmesi oldukça güçtür ve deneyim gerektirmektedir. Bunun yanı sıra kullanımda olan ticari otomatize sistemlerin çoğu KF patojenlerini doğru tanımlamada ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarını saptamada yetersiz kalmaktadır. KF'te sekresyonlar sıklıkla vizköz olduğundan örneklerin uygun bir yöntemle çözünmesi gerekmektedir. Bu amaçla balgam dithiothreitol veya DNase gibi mukolitik ajanlar ile muamele edildikten sonra sulandırılmalı ve kantitatif kültür yapılmalıdır [32].

Polimikrobiyal kolonizasyon/enfeksiyon KF için karakteristik olduğundan örnekte bulunan her mikroorganizmanın ayrı ayrı izole edilmesi ve tanımlanması gerekmektedir. Mukoid *P. aeruginosa* kültür plaklarında sıklıkla diğer gram negatif ve pozitif bakterileri kapatarak izolasyonlarını zorlaştırmakta hatta önlemektedir. Bu nedenle KF solunum yolu örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirmesi için seçici besiyerlerinin kullanılması gerekmektedir (Tablo 2). KF ortamında çoğu bakteri yavaş üreme fazına geçtiğinden, ekim yapılan besiyerlerinin 48-96 saat inkübasyonu bakteri izolasyon şansını arttırmaktadır.

KF örneklerinden *S. aureus* izolasyonu için önerilen besiyeri mannitol-tuz agar (MSA) dir. MSA aynı zamanda *S. aureus* küçük koloni varyantlarının izolasyonu için de önerilen besiyeridir. *S. aureus*'a özgü seçici bir besiyeri olan CHROMagar *Staph aureus* (CSA)ın duyarlılığı MSA'dan daha yüksektir, MSA'ya göre daha hızlı sonuç vermektedir ancak rutin uygulama için maliyeti yüksek bir besiyeridir. Örneklerde *S. aureus* KKV'nın yavaş ürettiği dikkate alınarak MSA'da inkübasyon süresi 72 saate kadar uzatılmalı, mannitol pozitif veya negatif, küçük

koloniler KKV açısından ileri incelemeye alınmalıdır [11,25].

P. aeruginosa pek çok besiyerinde kolaylıkla üremektedir. KF kültürlerinde üreyen *P. aeruginosa* suşları ile ilgili problem bir örnekte çok farklı morfortiplerde üreyebilmeleri ve bunların tek tek tanımlanma ve antibiyogram gerektirmesidir. Bir diğer sorun bu hastalarda karakteristik koloni morfolojisi, pigment göstermeyen, yavaş üreyen atipik özellikte *P. aeruginosa* izolatlarının varlığıdır. Standart mikrobiyolojik yöntemlerle zor tanımlanabilen bu izolatların ticari tanımlama sistemleri ile de doğru tanısında problemler yaşanmaktadır. Saiman ve ark. otomatize sistemlerle non-mukoid *P. aeruginosa* izolatlarının %57'sinin, mukoid izolatların ise %40'ının *P. aeruginosa* olarak doğru tanımlanabildiklerini saptamışlar ve sistemde inkübasyonun 48 saate uzatılması ile doğru tanımlama oranının arttığını belirtmişlerdir [33,34]. Wellinghausen ve ark. ise tipik *P. aeruginosa* morfolojisi göstermeyen izolatların %59'unun tanımlanamadığını veya yanlış tanımlandığını belirtmişler ve moleküler yöntemlerin KF izolatlarının doğru tanısı için gerekli olduğunu vurgulamışlardır [35].

İzole edilen bakterilerin doğru tanımlanması bu bakterilerin klinik önemlerini ve tedavi gereksinmesini de doğrudan etkilediğinden büyük önem taşımaktadır. KF'e özgü akciğer ortamında kronik kolonizasyon yapan bakteriler sıklıkla fenotipik değişikliklere uğramaktadırlar. Bu nedenle özellikle gram negatif non-fermentatif basillerin tür düzeyinde doğru tanısı için otomatize ticari tanı sistemlerine değil, standart metotlara başvurulması önerilmektedir. *P. aeruginosa* izolatları için belirtildiği gibi tüm

diğer gram negatif non-fermentatif bakteriler için de kesin tanıya yönelik moleküler yöntemlerin uygulanması gerektiği belirtilmektedir. Bu amaçla *B. cepacia* kompleks, *A. xylosoxidans*, *Ralstonia* ve *Pandora* başta olmak üzere gram negatif non-fermentatif bakterilerin moleküler tanıları için 16S ribozomal DNA sekanslarına yönelik PCR yöntemleri geliştirilmiştir ve referans merkezler başta olmak üzere bazı laboratuvarlarda uygulanmaktadır [35-37].

Mycobacterium Türleri

M. tuberculosis KF'te nadir olarak izole edilmektedir. Ancak 1990'lerden itibaren non-tüberküloz mikobakterilerin (NTM) bu olgulardaki izolasyon sıklığının arttığına dair raporlar bildirilmektedir. KF örneklerinden NTM izolasyonu için dikkat edilmesi gereken nokta örneğin uygun şekilde dekontaminasyonunun yapılmasıdır. Bu amaçla N-asetil sistein NaOH uygulamasını takiben oksalik asit uygulaması *P. aeruginosa*'ya bağlı kontaminasyonu azaltarak NTM izolasyonunu arttırmaktadır [38]. NTM izolasyonu amacıyla BACTEC gibi otomatize sistemlerin kullanımı ve izolatların tür düzeyinde tanımlanması için PCR-RFLP analizi tercih edilen yöntemlerdir. NTM izolasyonu bu hastalarda genellikle geçici olmakla birlikte alınan balgam yaymalarının aside dirençli basil yönünden sürekli pozitif olması enfeksiyon olasılığını güçlendirmektedir ve tedaviyi gerektirmektedir.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

KF hastalarının yaşam sürelerinin artışıyla antimikrobiyal tedaviler en önemli rollerden birini oynamaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde izole edilen patojenler genellikle antibiyotiklere duyarlı iken yaş ilerledikçe giderek artan antibiyotik baskısı altında *P. aeruginosa* başta olmak üzere pek çok bakteride artan bir antibiyotik direnç problemi ile karşılaşmaktadır. Çoklu dirençli veya tüm antibiyotiklere dirençli ("panrezistan") izolatların oranı çeşitli merkezlerde giderek artmaktadır. Enfeksiyon hastalıklarının doğru tedavisinde temel ilke etken olan patojenin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre en uygun tedavinin başlanmasıdır. Günümüzde geçerli olan konvansiyonel antibiyotik duyarlılık testleri daha çok parenteral yolla uygulanan antibiyotiklere, ilaç dağılımı için bilinen farmakolojik modellere ve in-vitro koşullarda üretilen logaritmik üreme dönemindeki homojen planktonik bakteri popülasyonlarına göre standardize edilmiştir. KF örneklerinde konvansiyonel yöntemlerle yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinin klinik yanıtı belirleyici değeri tartışmalı bir konu olup, in-vitro in-vivo sonuçların uyumsuzluğu yönünde pek çok rapor bulunmaktadır [39,40]. KF'te gelişen kronik solunum yolu enfeksiyonlarında bilinen kriterlere göre elde edilen duyarlılık sonuçlarının her zaman geçerli olamayacağı açıktır. Çeşitli çalışmalarda *P. aeruginosa* ile kronik olarak enfekte olan hastalarda antibiyotiklerin in-vitro duyarlılığı ile tedaviye karşı klinik yanıt arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [39]. Duyarlılık test sonucunda direnç

saptansa dahi klinik yanıt alınan durumlarda test sonucu dikkate alınmaksızın tedaviye devam edilmesi tercih edilmektedir.

KF'te antibiyotik direnci sadece bilinen direnç mekanizmalarına bağlı olmayıp, bu hastalığın solunum yollarında neden olduğu patolojiye bağlı olarak farklı direnç mekanizmaları da söz konusudur. Bu mekanizmaların başında "biyofilm direnci" ve "hipermutasyon" gelmektedir [40]. KF olgularından izole edilen çoklu dirençli izolatlarda kazanılmış direnç genlerinin saptanması bu suşlarda çoklu direncin nedenini daha çok hipermutasyon ile ilişkilendirmektedir. Oliver ve ark.nın 2000 yılında yayınladıkları araştırma KF *P. aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci konusunda bir çığır açmıştır. Çalışılan KF olgularının %37'sinin hipermutabl *P. aeruginosa* izolatları ile kolonize olduğu bildirilen bu çalışmada hipermutabl suşlarda en sık etkilenen genin *mutS* olduğu saptanmıştır [41]. Hipermutabl suşların antibiyotiklere hipermutabl olmayan suşlardan daha dirençli oldukları in-vitro olarak hem kesitsel hem de longitudinal çalışmalarda gösterilmiştir [41,42]. Takiben yine KF olgularından izole edilen *S. aureus* izolatlarında da yüksek oranda hipermutabl suşlar saptanmış ve bu durum bu izolatlarda görülen makrolid direnci ile ilişkilendirilmiştir [43]. Hastanemizde izlenen KF olgularından izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının hipermutasyon açısından değerlendirildiği çalışmada 80 izolatın 26'sinin hipermutant özelliğe sahip olduğu ve bu izolatlarda ortalama mutasyon frekansının 2×10^{-5} olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada hipermutant suşlarda aztreonam, seftazidim ve tobramislin direncinin hipermutant olmayan suşlara göre daha yüksek olduğu da saptanmıştır [44]. Bu veriler KF izolatlarında saptanan yüksek antibiyotik direnç oranlarını açıklayabilir. Bu suşlarda çoklu direnç sık karşılaşılan bir durumdur. *P. aeruginosa*'da nokta mutasyonlar β -laktamlara, aminoglikozidlere ve kinolonlara direnç gelişmesine yol açabilirler. Bu nedenle KF olgularına ait izolatların antibiyogramları değerlendirilirken üç veya daha fazla antibiyotik zonu içinde dirençli mutantlar saptandığında bu suşun hipermutant olabileceği rapor edilmeli ve klinisyen kombine antibiyotik tedavisinin gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir. Dirençli mutantların kolonizasyon veya enfeksiyonun erken dönemlerinde fazla olmadığı kabul edildiğinde agresif tekli antibiyotik tedavisi ile bu suşların üstesinden gelinebileceği, ancak enfeksiyonun ileri dönemlerinde özellikle hipermutant suşların artışına bağlı olarak mutlaka kombine antibiyotik tedavisi gerektiği çeşitli çalışmalarda vurgulanmaktadır.

KF patojenlerinin antibiyotik duyarlılık testleri için önerilen yöntemler agar bazlı yöntemlerdir. Disk difüzyon, E-test veya agar dilüsyon yöntemlerinin sıvı dilüsyon esaslı yöntemlere göre daha güvenilir sonuçlar verdiği ileri sürülmekteyse de bu yöntemlerin performansının non-mukoid izolatlarda mukoidlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [45]. Otomatize ticari sistemlerde KF izolatlarının tanımlanmasında karşılaşılan sorunlar antibiyotik duyarlılık sonuçları için geçerlidir. KF izolatlarının

duyarlılık değerlendirmesinde ticari sistemlerin referans metoda göre uyumu bazı sistemlerde kabul edilemez sınırlarda saptanmaktadır [33]. Son yıllarda geliştirilen sistemlerde uyum daha yüksek olarak saptansa da özellikle yavaş üreyen izolatlar söz konusu olduğunda “yanlış duyarlı” bildirimler olabileceği dikkate alınmalıdır.

KF duyarlılık testlerinde dikkat edilmesi gereken bir diğer konu farklı koloni morfolojilerinin duyarlılıklarının ayrı ayrı belirlenmesidir. Bir örnekte farklı morfolojide *P. aeruginosa* izolatları ile sık karşılaşılabilirdiğinden “karışık morfolojik” duyarlılık yöntemi önerilmiştir. Bu yöntemde farklı morfolojideki kolonilerden birer koloni süspansiyon edilerek ve antibiyotik duyarlılık testi gerçekleştirilmektedir. Böylelikle tüm morfolojilerin temsil edilmesi sağlanmaktadır [46]. Ancak “karışık morfolojik” duyarlılık testinde “direnç” daha çok gözden kaçmaktadır. Foweraker ve ark. aynı morfolojide sahip farklı kolonileri değerlendirdikleri çalışmaları sonucunda aynı morfolojinin farklı kolonilerinin antibiyotik direnci yönünden farklılık gösterebildiğini saptamışlar ve rutin duyarlılık testlerinin tekrarlanabilirliğinin düşük olduğunu ve direnci gözden kaçırabilme oranının yüksek olduğunu vurgulamışlardır [12].

KF ortamında *P. aeruginosa*'nın mukoid suşları dikkate alındığında planktonik hücrelerle yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinin gerçeği yansıtamayacağı ileri sürülmektedir. Bu nedenle duyarlılık testlerinin biyofilm ortamında gerçekleştirilmesi önerilmektedir [47,48]. Planktonik formda duyarlı olarak belirlenen bir izolat biyofilm ortamında dirençli olarak kendini gösterebilir. Biyofilmlerin antimikrobiyal ajanlara karşı dirençlerinde bilinen direnç mekanizmaları, örneğin enzimatik inaktivasyon, eflüks pompaları, ilaç hedefinde mutasyon gibi mekanizmalar primer sorumlu faktörler olarak gözükmemektedir [8]. Herhangi bir şekilde antimikrobiyal ajanlara dirençli olmayan bir mikroorganizma biyofilm oluşturunca dirençli hale, biyofilmden ayrıldığında ise tekrar duyarlı hale dönüşebilmektedir. KF’te biyofilm ortamında antibiyotik direnci başlıca şu mekanizmalara bağlanmaktadır: i) Antimikrobiyal ajanın biyofilm içine düşük penetrasyonu, ii) Düşük büyüme hızı, iii) Genel stres yanıtı ve biyofilm direnç genlerinin ekspresyonu, iv) “Persister” fenotipi [8].

KF’te çoklu dirençli ve izolatların var olduğu kronik enfeksiyonların görülmesi, tekli antibiyotik duyarlılığını belirleyen konvansiyonel yöntemler ile yapılan testlerin yararını kısıtlayabilir. Kombine antibiyotik kullanımının gündemde olduğu KF enfeksiyonlarında kullanılacak kombinasyonu belirlemeye yönelik farklı duyarlılık yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında sinerji testleri ve çoklu kombinasyonlu bakterisidal test (MCBT) sayılabilir.

Antibiyotik sinerji testi ABD, Avustralya, Kanada ve Avrupa’da bulunan referans merkezlerinde KF hastalarından izole edilen suşlara uygulanmaktadır. Bu testte farklı antibiyotik kombinasyonlarının aktivitesi “checkerboard mikrodilüsyon” veya E-test yöntemi ile test edilir ve fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FIC) hesaplanır [48,49]. FIC indeksi ≤ 0.5 ise “sinerji”, ≥ 4 ise “antagonizma” etkisinden söz edilir. Sinerji testlerinin klinik validasyonu

henüz belli olmamakla birlikte yapılan bir çalışmada klinisyenlerin %96’sı bu testin yararlı olduğunu, %89’u bu testi tedavi kombinasyonlarını belirlemede kullandıklarını ve %84’ü hastaların bu test sonuçlarından fayda gördüklerini belirtmişlerdir [50].

MCBT on iki farklı antibiyotik kombinasyonlarında 298 ayrı kombinasyonda, ikili, üçlü veya dördü olarak test edilmesini sağlayan bir yöntemdir [51]. Maliyeti yüksek ve uygulaması zahmetli olan bu yöntem büyük ümitlerle uygulanmış ancak klinik yararlılığına ilişkin yapılan bir çalışma sonucunda MCBT’nin konvansiyonel duyarlılık testlerine bir üstünlüğü olmadığı sonucuna varılmıştır [52].

Sinerji testleri özellikle bakterinin panrezistan olması veya farklı gruptan iki antibiyotik seçimine olanak veremeyen çoklu direnç profiline sahip olması durumunda yarar sağlayabilir. Hastaya uygulanan tedaviye yanıt alınmaması veya ilaç alerjileri durumu da bu testlerin kullanımını gündeme getirebilir. Sinerji testlerinin veya konvansiyonel duyarlılık testlerinin klinik ile uyumsuzluğunun başında KF’e özel akciğer ortamı ve biyofilm varlığı gelmektedir. *In-vitro* çalışmalar KF hastalarında tedavi protokollerinin belirlenmesinde testlerin biyofilm ortamında yapılmasının yararını desteklese de bu sonuçların klinik yanıt etkileri henüz net değildir ve ileri, uzun süreli klinik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 47-56.
2. Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. *Br Med Bull* 2009; 889: 93-110.
3. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis - 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62: 360-7.
4. Saiman L. Microbiology of early CF lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2004; S367-9.
5. Döring G, Hoiby N, Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: A European Consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3: 67-91.
6. Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiol* 2007; 153: 917-23.
7. Govan JRW, Brown AR, Jones AM. Evolving epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis lung infection. *Future Microbiol* 2007; 2: 153-64.
8. Drenkard E. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microb Infect* 2003; 5: 1213-9.
9. Aaron SD, Ramotar K, Ferris W, et al. Adult cystic fibrosis exacerbations and new strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 811-5.
10. Ratjen F. Diagnosing and managing infection in CF. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7S: S151-3.
11. Miller MB, Gilligan PH. Laboratory aspects of management of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4009-15.
12. Foweraker JF, Laughton CR, Brown DJF, Bilton D. Phenotypic variability of *Pseudomonas aeruginosa* in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 921-7.

13. West SEH, Zeng L, Lee BL, et al. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection with serology and assessment of risk factors. *JAMA* 2002; 287: 2958-67.
14. Pressler T, Frederiksen B, Skov M, Garred P, Koch C, Høiby N. Early rise of anti-*Pseudomonas* antibodies and a mucoid phenotype of *Pseudomonas aeruginosa* are risk factors for development of chronic lung infection-A case control study. *J Cyst Fibros* 2006; 5: 9-15.
15. Ratjen F, Walter H, Haug M, et al. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 249-55.
16. Stone A, Saiman L. Update on the epidemiology and management of *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 515-21.
17. Goerke C, Kraning K, Stern M, et al. Molecular epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* in families with and without cystic fibrosis patients. *J Infect Dis* 2000; 181: 984-9.
18. Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, et al. Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 168-72.
19. Conway S, Denton M. *Staphylococcus aureus* and MRSA. In: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A; eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Switzerland: Karger AG, 2006; 153-9.
20. Kahl BC, Duebbers A, Lubritz G, et al. Population dynamics of persistent *Staphylococcus aureus* isolated from the airways of cystic fibrosis patients during a 6-year prospective study. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4424-7.
21. Hoffman LR, Deziel E, D'Argenio DA, et al. Selection for *Staphylococcus aureus* small-colony variants due to growth in the presence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 19890-5.
22. Sawicki GS, Rasouliyan L, Pasta DJ, et al. The impact of incident methicillin resistant *Staphylococcus aureus* detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 1117-23.
23. Miall L, McGinley N, Brownlee K, Conway S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 84: 160-2.
24. LiPuma JJ, Spilker T, Gill LH, Campbell PW 3rd, Liu L, Mahenthalingam E. Disproportionate distribution of *Burkholderia cepacia* complex species and transmissibility markers in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 92-6.
25. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 57-71.
26. Mahenthalingam E, Baldwin A, Dowson CD. *Burkholderia cepacia* complex bacteria: opportunistic pathogens with important natural biology. *J Appl Microbiol* 2008; 104: 1539-51.
27. Mahenthalingam E, Baldwin A, Vandamme P. *Burkholderia cepacia* complex infection in patients with cystic fibrosis. *J Med Microbiol* 2002; 51: 533-8.
28. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: Multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 828-34.
29. Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, et al. Nontuberculous mycobacteria. II: Nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 835-40.
30. Pihet M, Carrere J, Cimon B, et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis - a review. *Med Mycol* 2009; 47: 387-97.
31. Que C, Geddes D. Respiratory fungal infections and allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A; eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Switzerland: Karger AG, 2006; 166-72.
32. May ML, Robson J. Microbiological diagnostic procedures in respiratory infections: suppurative lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 185-94.
33. Saiman L, Burns JL, Larone D, et al. Evaluation of MicroScan Autoscan for identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 492-4.
34. Burns JL, Saiman L, Whittier S, et al. Comparison of two commercial systems (Vitek and MicroScan WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39: 257-60.
35. Wellingshausen N, Köthe J, Wirths B, et al. Superiority of molecular techniques for identification of gram-negative, oxidase-positive rods, including morphologically nontypical *Pseudomonas aeruginosa*, from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4070-5.
36. McDowell A, Mahenthalingam E, Moore JE, et al. PCR-based detection and identification of *Burkholderia cepacia* complex pathogens in sputum from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4247-55.
37. Liu L, Coenye T, Burns JL, et al. Ribosomal DNA-directed PCR for identification of *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylooxidans* recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1210-3.
38. Whittier S, Hopfer RL, Knowles MR, Gilligan PH. Improved recovery of mycobacteria from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 861-4.
39. Smith AL, Fiel SB, Mayer-Hamblett N, et al. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123: 1495-502.
40. Govan JRW. Multidrug -resistant pulmonary infection in cystic fibrosis - what does "resistant" mean? *J Med Microbiol* 2006; 55: 1615-7.
41. Oliver A, Canton R, Campo P, et al. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000; 288: 1251-3.
42. Macia MD, Blanquer D, Togores B, et al. Hypermutation is a key factor in development of multiple antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing chronic lung infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3382-6.
43. Prunier AL, Malbruny B, Laurans M, et al. High rate of macrolide resistance in *Staphylococcus aureus* strains from patients with cystic fibrosis reveals high proportions of hypermutable strains. *J Infect Dis* 2003; 187: 1709-16.
44. Şener B, Çakar A, Özçelik U, et al. Hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* strains in cystic fibrosis patients: A link with antibiotic resistance. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: S56.
45. Burns JL, Saiman L, Whittier S, et al. Comparison of agar diffusion methodologies for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1818-22.
46. Wolter JM, Kotsiu G, McCormack JG. Mixed morphotype testing of *Pseudomonas aeruginosa* cultures from cystic fibrosis patients. *J Med Microbiol* 1995; 42: 220-4.

47. Moskowitz SM, Foster JM, Emerson J, Burns JL. Clinically feasible biofilm susceptibility assay for isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1915-22.
48. Aaron SD, Ferris W, Ramotar K, et al. Single and combination antibiotic susceptibilities of planktonic, adherent and biofilm-grown *Pseudomonas aeruginosa* isolates cultured from sputa of adults with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4172-9.
49. Balke B, Hogardt M, Schmoldt S, et al. Evaluation of the E test for the assessment of synergy of antibiotic combinations against multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 25-30.
50. Saiman L. Clinical utility of synergy testing for multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis: "the motion for". *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 249-55.
51. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised double-blind, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 463-71.
52. Aaron SD. Antibiotic synergy testing should not be routine for patients with cystic fibrosis who are infected with multi-resistant bacterial organisms. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 256-61.

KİSTİK FİBROZİSTE AKCİĞER ENFEKSİYONU TANISI İÇİN ÖRNEK ALINMASI

ÖNEMLİ NOKTALAR

- BAL, balgamında mikroorganizma saptanmayan ve ampirik antibiyotik tedavisine rağmen klinik durumu düzelmeyen seçilmiş hastalarda ve balgam çıkaramayan küçük çocuklarda alt solunum yollarından örnek almak için daha uygun bir tekniktir.
- BAL örneklerinde enfeksiyonun mikrobiyolojik tanımı konvansiyonel olarak 105 CFU/ml olarak ifade edilmektedir.
- 8 yaş üzerindeki balgam çıkartabilen KF'li çocuklardan elde edilen nitelikli balgam örnekleri alt solunum yollarındaki etken mikroorganizmaların gösterilmesi için değerlidir.
- İndükte balgam yöntemi her yaş grubundaki KF'li çocuklarda indüklemeye; enfeksiyon ve inflamasyonun doğru bir göstergesi olarak basit, invaziv olmayan ve tekrar edilebilir bir tanısal yöntem olarak kabul edilmektedir.
- KF'li hastalarda orofaringeal yolla alınan kültürlerde üreme olması alt solunum yolunda patojen varlığını kesin olarak göstermez; ancak negatif orofaringeal kültürler alt solunum yolu enfeksiyonun dışlanmasında yardımcıdır.
- Boğaz kültüründe üreme olmayan semptomatik hastalarda nazofaringeal aspirasyonla kültür alınabilir.
- PA'ya karşı oluşan antikor (ekzotoksin A, fosfolipaz C antikorları, elastaz, alkalın proteaz antikor) titreleri akut enfeksiyon sırasında yükselme eğilimi gösterir.
- Serolojinin aralıklı izlemi hastalığın gidişi hakkında bilgi verir ve PA enfeksiyonunun izlemi için yararlıdır.
- Erken enfeksiyon dönemindeki hastaların çoğunda kültür pozitif olmadan aylar öncesinde artmış antikor yanıtları görülebilir.
- Serolojik test yöntemleri özellikle de kültür pozitif olmayan semptomatik hastalarda veya pozitif orofaringeal kültürü olan semptomatik olmayan hastalarda kültür ile birlikte yararlı olabilir.
- PCR tekniği KF'li hastaların balgam veya orofaringeal örneklerinde PA'nın erken dönemde saptanmasını sağlar ve PA kolonizasyonu için yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak teknik ekipman ve yanlış pozitifliği önlemek açısından kontrollü laboratuvar koşullarına ihtiyaç vardır.
- Kronik kolonizasyon sıklıkla kültür ile kolaylıkla saptanabilirken, serolojik ve moleküler teknikler özellikle erken ve intermittan kolonizasyonu göstermede yararlıdır.

Kistik fibroziste (KF) solunum yolu enfeksiyonlarının yoğun tedavisi yaşam süresinin iyileştirilmesindeki en önemli faktörlerden biri olduğundan, enfeksiyonların tanısını koymada güvenilir metodların kullanılması hastaların klinik izleminde oldukça önemlidir [1]. Enfeksiyonlardan sorumlu olan organizmaların mikrobiyolojik tanısını koymak çok sayıda fayda sağlar. Patojenlerin tanımlanması; uygun antibiyotik tedavisinin verilmesine, bakteriyel eradikasyonun ve klinik yanıtın iyileştirilmesine ve direnç gelişiminin azaltılmasına olanak sağlar [2]. Alt solunum yolu sekresyonlarından alınan kültürler KF'e bağlı akciğer hastalığında antibiyotik tedavisini yönlendirmede ideal örneklerdir [3]. Balgam örnekleri ilerlemiş hastalığı olan büyük hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonunu teşhis etmede kullanılmaktadır. Çok sayıda çalışma balgam bakteriyolojisinin alt solunum yolları patojen spektrumunu yansıttığını göstermektedir [4]. Bununla birlikte hafif hastalar veya balgam çıkaramayan küçük çocuklarda enfeksiyon tanısı farklı tekniklerle elde edilen bakteriyolojik örneklerle dayanılarak konulmaktadır [5]. İndükte balgam, orofaringeal sürüntü, nazofaringeal sekresyon ve bronkoalveoler lavaj örnekleri KF'li çocuklarda balgam dışında alınabilecek bakteriyolojik örnekleri oluşturmaktadır.

Bronkoalveoler lavaj

Bronkoalveoler lavaj (BAL) KF'li küçük çocukların alt solunum yolu enfeksiyonları hakkında veri edinilmesini sağlayan günümüzdeki en güvenilir yöntemdir [6]. Her ne kadar BAL KF'li hastalarda alt solunum yolundan örnek almak için standart teknik olarak gözükse de pahalı, zaman alıcı ve sedasyon gerektiren invaziv bir yöntem olması nedeni ile rutin klinik kullanım için uygun değildir [3]. BAL, balgamında organizma saptanmayan ve ampirik antibiyotik tedavisine rağmen klinik durumu düzelmeyen seçilmiş hastalarda; balgam çıkaramayan küçük çocuklarda alt solunum yollarından örnek almak için daha uygun bir tekniktir [6,7].

Avrupa Solunum Derneğini'nin BAL'ın KF'li küçük çocuklarda mikrobiyolojik tanıdaki standardizasyonu için önerileri şu şekildedir [8]:

1. Tercihan genel anestezi eşliğinde, anestezi izleminin ve müdahalenin eksiksiz yapılabileceği durumlarda gerçekleştirilmelidir.

2. BAL vücut ısısına getirilen 1ml/kg normal serum fizyolojik (SF) ile yapılmalıdır. Bir seferde maksimum 20 ml kullanılmalıdır.
3. BAL rutin olarak iki lobdan gerçekleştirilmelidir. Yukarıda anlatıldığı miktarlarda kullanılan üç ayrı SF örneği sağ orta loba, ayrıca tek bir SF örneği lingula veya en fazla etkilenen loba verilmelidir.
4. Sağ orta lobdan ve diğer yerden alınan ilk örnekler mikrobiyolojiye gönderilmelidir. Bu örnekler mikrobiyoloji laboratuvarında ayrı ayrı işleme alınmalıdır.
5. İkinci ve üçüncü örnekler mümkünse buzla hızlıca inflamatuvar çalışmalar için laboratuvara gönderilmelidir.
6. Genel olarak hücre sayımları yapılır ve çeşitli inflamatuvar mediatörlere bakılır.
7. Hücre sayımları minimum 300 hücre sayılarak yapılır (Epitel hücreleri not edilmeli ancak hücre sayımına dahil edilmemelidir).
8. İşlem sırasında öksürmenin önlenmesi için mümkün olan en düşük konsantrasyonda lokal anestetik madde kullanılmalıdır. %1'lik lidokain KF'li hastalarda lokal anestetik olarak kullanılabilir.

Enfeksiyonun mikrobiyolojik tanımı konvansiyonel olarak 10^5 koloni oluşturuca ünite (CFU)/ml olarak ifade edilmektedir. Bronkoalveoler lavaj sıvı kültürü için aşağıdaki tanımlamalar sıklıkla kullanılmaktadır [9]:

- Enfeksiyon: $\geq 10^5$ CFU/ml
- İzole koloniler: Baskın bir organizmanın 10^2 - 10^4 CFU/ml üremesi
- Üreme yok: $< 10^2$ CFU/ml
- Karışık oral flora: Baskın organizma olmaksızın çok sayıda koloni

Avrupa Solunum Derneği sponsorluğunda düzenlenen çalıştay uzlaşma raporu KF'teki inflamasyonun izlemi hakkında aşağıdakilerin rapor edilmesini önermiştir [8]:

- Verilen sıvı hacminin % kaçının geri alındığının belirtilmesi
- Toplam hücre sayısının BAL hücre sayısı/ml olarak verilmesi
- Hücre sayımlarının (nötrofil, lenfosit vs) BAL'ın mililitresindeki hücre sayısı olarak rapor edilmesi
- Sitokinler, inflamatuvar belirteçler, nötrofil elastaz ve miyeloperoksidaz gibi hücre dışı içeriklerin BAL'ın mililitresindeki konsantrasyonlarının verilmesi

Bronkoscopi ve BAL'ın hipoksi, hiperkapni, ateş, öksürük, enfeksiyon gibi bilinen yan etkileri KF'li çocuklarda da görülebilir [8,10]. Trombosit sayısı $>50.000/mm^3$ ise kanama riski azdır [11]. KF'li hastalarda BAL'ın değerlendirildiği bir çalışmada 174 işlemde 180 minör yan etki kaydedilmiştir. Bronkoalveoler lavaj sıvısının düşük oranda geri alınması ve fokal bronşit klinik olarak anlamlı bozulma ile ilişkili bulunmuştur. Bronkoalveoler lavajda *S. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* üremesi, solunum bulguları ve fokal bronşit bronkoscopi sonrası görülen $38.5^\circ C$ ve üzeri ateş için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır [12].

Balgam

KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenme dönemleri dışında da, belli aralıklarla solunum yolu kültürlerinin alınması önerilmektedir [13]. Günümüzde çoğu merkez her klinik muayenede rutin olarak kültür alınmasını önermektedir (KF'li hastalar çoğu merkezde yılda en az dört kez görülmekte, dolayısı ile yılda dört kez solunum yolu kültürü alınmaktadır) [7]. Bu yaklaşımla geçici bakteriyel kolonizasyon kaçırılabilirliğinden, bazı merkezler ise hastalarını aylık aralıklarla kültür olarak izlemektedir [14]. Balgam çıkarabilen 8 yaş ve üzerindeki KF'li hastalarda balgam kültürlerinin alt solunum yolu mikroorganizmalarını doğru olarak yansıttığı kabul edilebilmektedir [15,16]. Balgam örneği nitelikli (mikroskopik incelemede $100\times$ büyütmede her sahada 25'den fazla lökosit ve 10'dan az epitel hücresi bulunması) olmalı ve iki saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır [17].

Radhakrishnan ve arkadaşları 6-18 yaşları arasındaki 183 KF'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastaların %45'inin balgam çıkaramadığını saptamışlardır. Küçük yaşta hastalar, pankreas yetmezliği olmayan ve solunum fonksiyon testleri daha iyi olan hastalar daha az oranda balgam çıkarmaktadırlar. Bu sonuçlar daha hafif hastalığı olan çocukların daha az oranda balgam çıkardığını göstermektedir [18].

İndükte balgam

Balgam indüksiyonu hipertonic salin solüsyonu ile yapılmaktadır. İnhal hipertonic salin verilmesi havayolu na suyun çekilmesini ve sekresyonları sulandırarak daha kolay çıkarılmasını sağlar. İnhal hipertonic salin KF'li hastalarda havayolu sekresyonlarındaki iyonik bağları değiştirerek, prostoglandin E salinimini artırarak ve bilinmeyen bazı mekanizmalar ile siliyer atımları stimüle eder ve mukosilyer klirensi artırır [19,20].

Balgam çıkarabilen çocuklarda, erişkinlerde ve balgam çıkartamayan küçük çocuklarda hipertonic salin inhalasyonu ile balgam indüklemeye; enfeksiyon ve inflamasyonun doğru bir göstergesi olarak basit, invaziv olmayan ve tekrar edilebilir bir tanısal yöntem olarak kabul edilir [21-23]. İndükte balgam KF'li hastalarda alt solunum yolu etkenlerinin saptanma oranlarını da arttırmaktadır [3].

Hipertonic salinin havayollarındaki mast hücrelerini uyarak ve duyu sinir aktivasyonuna sebep olarak bronko-konstriksiyon yaptığı düşünülmektedir [24]. Önerilen salin solüsyonu konsantrasyonu %0.9-7 arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda artan konsantrasyonlarda (%3, %4, %5) salin uygulaması önerilmektedir. Bronkospazm riski yüksek olan hastalarda izotonik salin solüsyonunun kullanılmasının daha güvenli olabileceği de bildirilmiştir [25]. Bu nedenle, işlem esnasında gelişebilecek aşırı bir bronko-konstrüksiyonun önlenmesi için her hastaya standart olarak işlem öncesinde kısa etkili beta 2 agonistler uygulanır [26]. Bronkodilatör olarak sıklıkla inhale salbutamol 200-400 μg dozda, nebulize salbutamol 2.5-5 mg dozda veya eşdeğerinin kullanılması önerilmektedir

Balgam indüksiyonunun güvenli yapılabilmesi ve işlem esnasında gelişebilecek bronkokonstriksiyonun erken dönemde anlaşılabilmesi için solunum fonksiyonlarının monitorizasyonu gereklidir [31]. Bunun için henüz standart bir protokol bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar işlem süresince 5-10 dakikada bir ve semptom olduğunda solunum fonksiyonlarının spirometre ile ölçülmesini önermektedir. Hastalara işlem öncesinde bazal solunum testi uygulanmalı, işlem esnasında FEV₁'de %20'den fazla düşme olması durumunda 200-400 µg salbutamol inhalasyonu veya 2.5-5 mg nebulize salbutamol uygulanmalıdır. Hastalar bronkodilatatör uygulaması sonrasında değerleri bazal düzeylere dönene kadar gözlem altında tutulmalıdır.

Balgam alındıktan hemen sonra incelenmelidir. Bu mümkün değilse buzdolabında en fazla 2 saat saklanabilir.

Balgam indüksiyonunda işlem basamakları aşağıdaki gibi olmalıdır:

- Hastaya işlem hakkında ayrıntılı bilgi verilir, yazılı aydınlatılmış onam alınır.
- Bazal FEV₁ ölçümü yapılır ve sonrasında 200-400 µg salbutamol inhale ettirilir.
- 3-20 dakika sonra solunum fonksiyon testi tekrarlanır; FEV₁ beklenenin > %60 veya >1L ise işleme devam edilir.
- Sabit bir salin konsantrasyonu veya giderek artırılan konsantrasyonlarda salin inhale ettirilir.
- Yeniden FEV₁ ölçümü yapılır.
- FEV₁'de >%20 düşüş olması veya belirgin solunum sıkıntısı bulguları gelişmesi durumunda işleme son verilir. Eğer yoksa, indüksiyon 20 dakika süre ile her 5 dakikada bir tekrarlanabilir.
- Ağız ve boğaz çalkalanır, burun temizlenir.
- 5., 10., 15., ve 20. dakikalarda öksürtülerek balgam çıkarılması sağlanır.
- Yeterli balgam elde edilene kadar veya indüksiyon süresi 20-30 dakika olana kadar işlem tekrarlanır.

Orofaringeal sürüntü

Balgam çıkaramayan küçük hastalarda solunum sekresyonlarından kültür göndermede başlıca invaziv olmayan yöntem orofarinks sürüntü kültürüdür [27]. Uyumlu çocuklarda ağız açılır ya da dil basacağı yardımı ile ağız açılır. Dil basacağı ile dilin arka yarısına basarak dilin posterior farinksten uzaklaşması sağlanır. Pamuk uçlu ekivyon posterior farinkse yerleştirilir ve tonsil plikaları ve posterior faringeal duvardan eş zamanlı sürüntü örneği alınır [5].

Alt solunum yolu patojenlerini saptamada orofaringeal kültürlerin doğruluğu tartışmalıdır. Ramsey ve arkadaşları orofaringeal kültürlerin enfeksiyonu göstermede oldukça belirleyici olduğunu, ancak kültürde üreme olmasının alt solunum yolunda patojen varlığını dışlatmadığını öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada orofaringeal kültürlerin pozitif prediktif değeri %83, negatif prediktif değeri %70 bulunmuştur [27]. Armstrong ve arkadaşları ise yaşları 1-52 ay arasında olan 150 KF'li çocukta BAL ile eş zamanlı aldıkları orofaringeal sürüntü kültürlerinin, alt solunum yolundaki bakteriyel patojenlerin varlığını güven-

nilir şekilde göstermediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada *P. aeruginosa* için orofaringeal kültürlerin pozitif prediktif değeri %57, negatif prediktif değeri %96 bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışmaya göre pozitif orofaringeal kültürlerin alt solunum yolunda patojen varlığını kesin olarak göstermediğini, ancak negatif orofaringeal kültürlerin alt solunum yolu enfeksiyonunu daha iyi bir şekilde dışlama-ya yardımcı olduğunu belirtmişlerdir [28]. Rosenfeld ve arkadaşları 5 yaş altı 141 KF'li hastada orofaringeal ve eş zamanlı BAL kültürlerini almışlar ve *P. aeruginosa* için orofaringeal kültürlerin özgünlüğü ve negatif prediktif değerinin yüksek ancak duyarlılığı ve pozitif prediktif değerinin düşük olduğunu saptamışlardır. Dolayısı ile bu yaş grubunda negatif bir boğaz kültürünün alt solunum yolu enfeksiyonunu ekarte etmede yardımcı olduğunu, ancak pozitif kültürün *P. aeruginosa* varlığını kesin olarak göstermediğini belirtmişlerdir [29].

Posterior farinkse pamuk uçlu ekivyonun yerleştirilerek posterior faringeal duvara değdirilmeden öksürtülerek alınan kültürlerde üreme olmasının alt solunum yolu enfeksiyonunun güçlü bir belirleyicisi olduğu, kültürde üreme olmamasının enfeksiyonu dışlatmadığı saptanmıştır [30]. Bir çalışmada, balgam çıkaramayan KF'li çocuklarda hipertonic salin inhalasyonu sonrası bu yöntemle alınan balgam örneğinin ek mikrobiyolojik bilgi sağladığı gösterilmiştir [26].

Nazofaringeal aspirat

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

Taylor ve arkadaşları 6 ay-10 yaş arasındaki 47 KF'li çocuktan hem boğaz kültürü hem de nazofaringeal aspirat kültürü olarak karşılaştırmışlardır. Nazofaringeal kültürün boğaz kültürüne üstünlüğünün olmadığını ve nazofaringeal aspirasyonun rutin olarak yapılmasının gerekmediğini belirtmişlerdir. Boğaz kültürü daha az invaziv, hızlı ve hasta için daha kabul edilebilir bir yöntemdir [5].

Pseudomonas antikorları

Pseudomonas aeruginosa (PA) ile kronik enfekte olan KF'li hastaların büyük bir kısmı balgam çıkarabilir ve rutin mikrobiyolojik metodlarla bu örneklerden etken mikroorganizma elde edilebilir. Ancak aktif balgam çıkaramayan küçük yaşta KF'li hastalarda (1-5 yaş) boğaz sürüntüsü örneklerinde PA tanısı yanlış negatiflikle sonuçlanabilir. Bazen KF'li hastalardan BAL örneklerinin akciğerlerin sadece bir lobu veya segmentinden alınması da yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenlerle, balgam alınamayan KF'li hastalarda PA serum antikorları ilgi odağı olmuştur. PA'ya karşı oluşan antikorlar kültür pozitifleşmeden aylar öncesinden ortaya çıkabilir, PA ile kolonize olan hastalarda antimikrobial tedavi ile titrelerin değişmesi nedeniyle yararlı bir enfeksiyon takip parametresi olabileceği belirtilmiştir [31,32].

PA'ya karşı oluşan antikorlar akut pulmoner alevlenme sırasında farklı yükselme eğilimleri gösterir. Enfeksiyon sırasında ilk yükselenler ekzotoksin A ve fosfolipaz C antikorları iken; elastaz ve alkalın proteaz antikor titrelerinin yükselmesi için daha uzun zaman gerekmektedir [33]. Antikor oluşumunu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Mukoid PA türleri, mukoid olmayan PA türlerine göre daha belirgin antikor yanıtı sağlar [34]. *S. aureus* ile birlikte ikili kolonizasyon olması durumunda ekzotoksin A ve elastaz antikor titrelerinin daha düşük; fosfolipaz C antikor titrelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [34].

Kappler ve arkadaşları 183 KF hastasında üç pseudomonas antijenine (alkalın proteaz, elastaz, ekzotoksin A) karşı geliştirilen serum antikorlarını değerlendirmişlerdir. Üç antikorun bir arada bakılması ile duyarlılık %86, özgüllük %96 ve pozitif belirleyicilik %97 oranlarla iyi sonuçlar vermiştir. Tanısal pozitif belirleyicilik, aralıklı enfekte hastalarda yüksek (%83), enfeksiyonsuz hastalarda düşük (%33); tanısal negatif belirleyicilik enfeksiyonsuz hastalarda yüksek (%78), aralıklı enfekte hastalarda düşük (%58) bulunmuştur. Sonuçta PA ile aralıklı enfekte olan ya da hiç enfekte olmayan hastalarda düzenli olarak serum antikorlarına bakılmasının faydalı olabileceği belirtilmiştir [35]. PA mikrobiyolojik olarak gösterilmeden de antikor titrelerinde artış görüldüğünde, olası bir enfeksiyon düşünülerek eradikasyon tedavisinin başlatılabileceği bildirilmiştir. Antikor titrelerinde aktif enfeksiyon periyotları esnasında artma, antimikrobiyal tedavi ile düşme olduğu gösterilmiştir [36].

PA ile akciğer enfeksiyonu olan hastaların çoğunda erken antikor yanıtı görülmektedir. Burns ve arkadaşlarının çalışmasında; çalışma grubundaki hastalarda ekzotoksin A'ya karşı tüm hücre proteini immunoblot yöntemi ile ilk antikor yanıtının saptanma zamanının, kültür ile PA'nın saptanma zamanından çok daha erken olduğunu göstermişlerdir. Hastalarda her iki serolojik yöntem kullanıldığında %97.5'inde PA enfeksiyonu saptanmış. Sadece kültür ile ilk 3 yaşına kadar olan hastaların %72.5'inde PA enfeksiyonu gösterilebilmiştir [37]. Küçük çocuklarda solunum yollarından alınan kültürlerde PA saptanmadan 6-12 ay önce anti-PA antikorlarında artış olduğu belirtilmiştir.

Ratjen ve arkadaşlarının solunum yolu mikrobiyolojisi bilinen 375 KF'li hastadan alınan 1791 serum örneğinde alkalın proteaz, elastaz ve ekzotoksin A'ya karşı gelişen PA antikorlarının titrelerinin değerlendirildiği çalışmada; %97.5 özgüllükte alkalın proteaza karşı gelişen antikorların duyarlılığı en yüksek bulunmuştur (%85.4); bunu elastazın (%76.2) ve ekzotoksin A'nın duyarlılığı (%72) izlemiştir. Bu antikor titreleri PA ile kronik enfekte kişilerde kültür negatif olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Her üç antikorun bir aradaki pozitifliğinin duyarlılığı, tek tek bakılanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu üç antijenden en az birine karşı pozitif serum antikor titresini yeni ortaya çıkan PA enfeksiyonlu kişilerin %43'ünde saptanmıştır [38]. PA enfeksiyonu düzelen

hastalarda alkalın proteaz ve ekzotoksin A titrelerinde anlamlı azalma olduğu; antibiyotik tedavisinin PA'yı eradike edemediği durumlarda ise titrelerin yükseldiği gösterilmiştir. Bu konudaki çalışmalar KF'li hastaların solunum kültürlerinde PA varlığının gösterilmesinde alkalın proteaz, elastaz ve ekzotoksin A'ya karşı geliştirilen antikor testlerinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir [38]. Her ne kadar serum antikor titreleri solunum yollarında ilk PA saptanması sırasında düşük olsa da, bu antikorlar tedaviye yanıtı izlemede faydalı olabilirler. Bununla birlikte tedavi kararları sadece bu antikor düzeyleri temel alınarak verilmemelidir.

Moleküler Teknikler

Balgamda PA'nın saptanması için kullanılan Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminin duyarlılığı yüksektir. Balgamda PA'nın varlığını göstermede PCR yönteminin duyarlılığı %93-100 olarak bulunmuştur [39-41]. Kültürü negatif ve PCR sonucu pozitif olan 10 KF hastasının 5 tanesinde ortalama 4.5 ay sonra kültür pozitifleşmiştir. Başka bir çalışmada da PCR'ı pozitif kültürü negatif olan olgular bildirilmiştir [41]. PA'nın moleküler tekniklerle saptanması halen yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Seksen yedi KF'li hastada PA saptanmasına yönelik balgam veya orofaringeal sürüntü örneklerinden mikrobiyolojik kültürleri, PA'nın algD GDP mannoz dehidrogenaz genine yönelik PCR ve üç PA antijenine (elastaz, alkalın proteaz, ekzotoksin A) yönelik serum antikorlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; PA kültür, PCR ve seroloji pozitiflik oranları sırasıyla %48.2, %60.9 ve %43.6 bulunmuştur ve üç metod arasında enfeksiyonu saptamada anlamlı farklılık bulunmamıştır [42]. Bakılan antikorlar arasında elastaza karşı olan antikor pozitifliği %37.9 ile en yüksektir. PCR- seroloji birlikteliği, tek başına bakılan her bir metoddan, PCR-kültür ve kültür-seroloji birlikteliğinden daha üstün bulunmuştur. Sonuçta, PCR'in kültür ve serolojiye göre daha fazla sayıda hastayı saptamaya yardımcı olduğu ve PCR'in PA gösterilmesinde kullanılabilecek başlıca ek metodlardan biri olabileceği belirtilmiştir [42]. PCR'in diğer bir faydası da çapraz enfeksiyonları göstermesidir. PA'nın tesbitinde Floresan in situ hibridizasyon diğer bir tekniktir fakat tekniğin duyarlılığı balgamdaki bakteri yoğunluğu ile ilişkili olduğundan yöntemin diğer yöntemlere üstünlüğü yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ratjen F. Changes in strategies for optimal antibacterial therapy in cystic fibrosis. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17: 93-6.
2. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? *Int J Infect Dis* 2003;7: S5-12.
3. De Boeck K, Alifler M, Vandeputte S. Sputum induction in young cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2000;16:91-4.
4. Jung A, Kleinau I, Schönian G, et al. Sequential genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* from upper and lower airways of cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2002;20:1457-63.
5. Taylor L, Corey M, Matlow A, et al.. Comparison of throat swabs and nasopharyngeal suction specimens in non-

- sputum-producing patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 839-43.
6. Baughman RP, Keeton DA, Perez C, Wilmott RW. Use of bronchoalveolar lavage semiquantitative cultures in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 286-91.
 7. Ratjen F. Diagnosing and managing infection in CF. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7 Suppl 1: S151-3.
 8. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2000; 15: 217-31.
 9. Brennan S, Gangell C, Wainwright C, Sly PD. Disease surveillance using bronchoalveolar lavage. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 151-9.
 10. de Blic J, Marchac V, Scheinmann P. Complications of flexible bronchoscopy in children: prospective study of 1,328 procedures. *Eur Respir J* 2002; 20: 1271-6.
 11. Connett GJ. Bronchoalveolar lavage. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 52-6.
 12. Wainwright CE, Grimwood K, Carlin JB, et al. Safety of bronchoalveolar lavage in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 965-72.
 13. Cystic Fibrosis Foundation Committee for Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines for cystic fibrosis. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 1997. p11.
 14. Frederiksen B, Lannig S, Koch C, Høiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 153-8.
 15. Iacocca VF, Sibinga M, Barbero GJ. Respiratory tract bacteriology in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1963; 106: 315-24.
 16. Medline Plus [Internet] Bethesda (MD). National Library of Medicine (US); [updated 2005 August 12]. Gastric culture [updated 16/6/05; reviewed 6/3/07; cited 2007 March 26]. www.nlm.nih.gov/medlineplus
 17. May ML, Robson J. Microbiological diagnostic procedures in respiratory infections: suppurative lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 185-93.
 18. Radhakrishnan DK, Corey M, Dell SD. Realities of expectorated sputum collection in the pediatric cystic fibrosis clinic. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 603-6.
 19. Riedler J, Reade T, Button B, Robertson CF. Inhaled hypertonic saline increases sputum expectoration in cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 48-50.
 20. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, et al Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997; 52: 900-3.
 21. Sagel SD, Sontag MK, Wagener JS, et al. Induced sputum inflammatory measures correlate with lung function in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2002; 141: 811-7.
 22. Gershman NH, Liu H, Wong HH, Liu JT, Fahy JV. Fractional analysis of sequential induced sputum samples during sputum induction: evidence that different lung compartments are sampled at different time points. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 322-8.
 23. Mussaffi H, Fireman EM, Mei-Zahav M, et al Induced sputum in the very young: a new key to infection and inflammation. *Chest* 2008; 133: 176-82.
 24. Makker HK, Holgate ST. The contribution of neurogenic reflexes to hypertonic saline-induced bronchoconstriction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 82-8.
 25. Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J* 2002; 20: 9-18.
 26. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O et al. Sputum induction. *Eur Respir J* 2002; 20: 3-8.
 27. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 331-7.
 28. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, et al. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 267-75.
 29. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 321-8.
 30. Equi AC, Pike SE, Davies J, Bush A. Use of cough swabs in a cystic fibrosis clinic. *Arch Dis Child* 2001; 85: 438-9.
 31. Trammer-Stranders GA, van der Ent CK, Wolfs TF. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: 37-43.
 32. Ratjen F, Walter H, Haug M, Meisner C, Grasemann H, Döring G. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 249-55.
 33. West SE, Zeng L, Lee BL, et al. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA* 2002; 287: 2958-67.
 34. Li Z, Kosorok MR, Farrel PM, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2005; 293: 581-8.
 35. Kappler M, Kraxner A, Reinhardt D, et al. Diagnostic and prognostic value of serum antibodies against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 684-8.
 36. Johansen HK, Nørregaard L, Gøtzsche PC, Pressler T, Koch C, Høiby N. Antibody response to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients: a marker of therapeutic success? A 30-year cohort study of survival in Danish CF patients after onset of chronic *P. aeruginosa* lung infection. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 427-32.
 37. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, et al Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2001; 183: 444-52.
 38. Ratjen F, Walter H, Haug M, Meisner C, Grasemann H, Döring G. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 249-55.
 39. Karpati F, Jonasson J. Polymerase chain reaction for detection of *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* in sputum of patients with cystic fibrosis. *Mol Cell Probes* 1996; 10: 397-403.
 40. Xu J, Moore JE, Murphy PG, et al. Early detection of *Pseudomonas aeruginosa* comparison of conventional versus molecular (PCR) detection directly from adult patients with cystic fibrosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3: 21.
 41. Spilker T, Coenye T, Vandamme P, LiPuma JJ. PCR-based assay for differentiation of *Pseudomonas aeruginosa* from other *Pseudomonas* species recovered from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2074-9.
 42. da Silva Filho LV, Tateno AF, Martins KM, et al. The combination of PCR and serology increases the diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 938-44.

KİSTİK FİBROZİSTE TANI

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF hastaları tipik, atipik KF ya da KFTR ilişkili hastalık fenotipinde olabilir.
- Ter testi tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir.
- Tipik klinik bulgular gösteren KF'li hastaların büyük bir kısmında ter testi tanı koydurucudur, ancak atipik klinik bulguları olanlarda terdeki klor düzeyleri tanı koydurucu olmayabilir.
- Bazı hastalıklarda ter testi yanlış pozitif çıkabilir ancak bunlar genellikle klinik bulgularıyla KF'ten ayırdedilebilir.
- Özellikle ülkemiz şartlarında KF mutasyonu saptanamaması hastanın KF olmadığını göstermez.

KİSTİK FİBROZİS FENOTİPLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Tipik (Klasik) KF

Bir veya daha fazla KF fenotipik özelliği taşıyan ve ter testi >60 mmol/L olan hastalar klasik (tipik) KF tanısı alırlar. Bu hastalarda kronik sinopulmoner enfeksiyonlar, karakteristik nutrisyonel ve gastrointestinal anormallikler, tuz kaybı ve erkeklerde obstrüktif azospermi görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda klasik KF görülür ve her iki KF Transmembran Regulator (KFTR) geninde KF'e yol açan mutasyon saptanabilir. Bu hastalarda pankreatik yetmezlik görülebilir veya pankreas fonksiyonu normal olabilir. Hızlı kötüleşme gösteren ağır hastalık görülebileceği gibi hastalık daha hafif bir seyir de izleyebilir [1].

Atipik (Non-klasik) KF

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

KFTR ile ilişkili Hastalıklar

KF tanısı konmayan ancak KFTR mutasyonu taşıma insidansı yüksek olan hastalıklardır. Bu hastalıklar şöyledir:

- Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
- Akut veya tekrarlayan pankreatit
- İzole obstrüktif azospermi
- Kronik rinosinüzit
- Yaygın bronşektazi
- Diffüz panbronşiyolit

YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI

Son 10 yılda KF hastalarında en önemli gelişme birçok ülkede yenidoğan tarama programının uygulamaya konmasıdır. KF yenidoğan tarama testi çok pahalı olmayan ve geniş gruplara uygulanabilen topuk kanında immunreaktif tripsinojen (IRT) analizine dayanır. KF'li yenidoğanlarda IRT değerleri yüksektir ancak sağlıklı yenidoğanlarda da yüksek değerler görülebilir. Bununla birlikte IRT değerleri KF'li bebeklerde bir kaç ay yüksek kalırken yanlış pozitif değerler bir kaç haftada normale döner. Yenidoğan taramasının özgüllüğünü arttırmak için doğumda yüksek IRT değerleri saptanan bebeklerde ikinci bir test yapılır ve devam eden IRT yüksekliği olan bebeklerde ter testi yapılır. Birçok yenidoğan tarama programı ikinci IRT testi yerine mutasyon analizini kullanmaktadır. Her iki gende mutasyon taşıyan bebeklere KF tanısı konulmaktadır (ter testi ile tanı doğrulanabilir). Bir mutasyon taşıyan bebeklerde ter testi yapılarak taşıyıcılar hastalardan ayırdedilir. Ülkemizde yenidoğan tarama programı uygulanmamaktadır [1,2].

TANI KOYDURUCU TESTLER

Ter Testi

Ter testi ilk kez 1959'ta tanımlanmıştır ve bugün de tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Tipik klinik bulgular gösteren KF'li hastaların büyük bir kısmında ter testi tanı koydurucudur. Ancak atipik klinik bulguları olanlarda terdeki klor düzeyleri tanı koydurucu olmayabilir veya nadiren genetik testle tanı konan ter testi negatif KF'li hastalar görülebilir. Bazı hastalıklarda ter testi yanlış pozitif çıkabilir ancak bunlar genellikle klinik bulgularıyla KF'ten ayırdedilebilir (Tablo 1).

Standart ter testi (Gibson ve Cooke tekniği) dikkat ve yetenek gerektiren bir test olduğu için uygun merkezlerde uygulanmalıdır. Ter testi 2 haftadan büyük ve vücut ağırlığı 3 kg üstünde olan, dehidratasyon bulgusu olma-

Tablo 1. Ter testi pozitifliğine yol açan hastalıklar

Adrenal yetmezlik ve stres
Anoreksiya nervoza
Otonomik disfonksiyon
Ektodermal displazi
Egzema
Fukozidozis
Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği
Glikojen depo hastalığı tip I
Hipoparatiroidi
Hipotiroidi
HİV enfeksiyonu dahil farklı nedenlerle oluşan malnutrisyon
Nefrojenik diabetes insipidus
Psödohipoadosteronizm

yan bebeklere uygulanabilir. Yaşamın ilk 24 saatinde ter elektrolit düzeyleri geçici olarak yüksektir ve ilk haftadan sonra düzeyler normale düşer. Sistemik hastalığı olan, ödemi olan ve kortikosteroid alan hastalarda test yapılması ertelenmelidir.

Altı aylıktan küçük çocuklarda ≤ 29 mmol/L ter klor değerleri normal olarak kabul edilir. 6 aylıktan büyük çocuklarda terdeki klor konsantrasyonunun 60 mmol/L üzerinde olması KF için tanı koydurucudur ve bu değer 40 mmol/L altında olması durumunda KF hastalığı düşük olasılıklıdır. 40 ve 60 mmol/L arasındaki değerler atipik KF hastalarında görülebilir. Ter klor düzeyinin 160 mmol/L üzerinde olması fizyolojik değildir ve test tekrarlanmalıdır. Ter sodyum düzeyi tek başına kullanılmamalıdır. Ter osmolalite ölçümü de önerilmemektedir.

KF tanısı tek ter testi ile konulmamalıdır. Eğer mutasyon analizi KF tanısını desteklemiyorsa ter testi tekrarlanmalıdır. Eğer ter testi sonuçları 40-60 mmol/L ise yine tekrarlanması uygun olur [1-8].

Mutasyon Analizi

KFTR geninde 1600'ün üzerinde sekans değişikliği bildirilmiştir. KFTR mutasyonları farklı topluluklarda sıklık ve dağılım açısından geniş bir dağılım gösterir. Az sayıda mutasyon hastalarda %0.1 sıklığa erişir ancak bazı mutasyonlar bazı topluluklarda daha sık görülür (beyaz ırkta F508del sıklığı %80'e ulaşabilir). KFTR genetik analiz panelinin mutasyon belirleme oranı >95 olmalıdır ancak özellikle toplumumuzda beyaz ırkta görülen mutasyonların düşük sıklıkta olduğu düşünülürse bu orana ulaşmak güçtür. Ayrıca birçok farklı teknik birlikte kullanılsa bile KF hastalarının %1-5'inde iki mutasyona uğramış allel gösterilemez. Mutasyon saptanamaması hastanın KF olmadığını göstermez, özellikle ülkemizde genetik analizin faydasının sınırlı olduğunun bilinmelidir. KF'te fenotip (klinik bulgular) KFTR genotipinden ve diğer genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Sadece grup I, II ve III mutasyonları taşıyan hastalar, grup IV ve V mutasyonlardan birini taşıyan hastalara göre daha ağır seyre-

der. Ancak KFTR mutasyonlarının beş sınıfta toplanması araştırma açısından faydalı olsa da hastaların prognozunu belirlemede kullanılması yanlıştır [1,2,9].

KF'Lİ GENOTİP VE FENOTİP İLİŞKİSİ

KFli hastalar yenidoğan tarama programı olmayan ülkelerde farklı organların tutulum bulguları ile doğumdan erişkin yaşa değişen yaşlarda tanı alırlar. KFTR genotipinin klinik fenotip üzerine etkisi organ spesifiktir; vaz deferens KFTR fonksiyon kaybına en duyarlı organken akciğer daha az etkilenir. Genotip fenotip ilişkisinde en çok çalışılan hastalar F508del mutasyonunu taşıyanlardır ve bu mutasyon için homozigot olan hastalar daha erken tanı alırlar, ter testleri daha yüksektir ve daha sık pankreatik yetmezlik görülür. Grup I, II ve III mutasyonları için homozigot olan hastalarda genelde pankreatik yetmezlik görülür, mekonyum ileus sıklığı artmıştır, erken ölümler görülebilir, akciğer fonksiyonlarında erken ve daha belirgin kötüleşme vardır, malnutrisyon oranı ve ağır karaciğer hastalığı riski yüksektir. Grup IV ve V mutasyonları taşıyan hastalarda daha hafif akciğer hastalığı, daha geç ölüm ve daha yüksek oranda normal pankreas fonksiyonu görülür. Grup IV ve V mutasyonlarından biri ilk üç grup mutasyon grubundan bir mutasyonla birlikte görüldüğünde fenotipik olarak daha dominanttır. KFTR genotipinin sağkalım için bunlardan bağımsız bir rol oynadığı da düşünülmektedir. Ancak aynı genotipi taşıyan hastalarda da fenotipin çok değişken olması genotipin kullanılarak hastalarda prognozun öngörülmesini engeller [9].

KF Genotipi ve Pankreas Yetmezliği

Ekzokrin pankreas fonksiyonu <2 ise pankreatik yetmezlik ve yağ malabsorpsiyonu görülür. Pankreatik fonksiyon fekal yağ, fekal elastaz veya serum tripsinojen ile ölçülür. Malabsorpsiyonun klinik bulguları pankreatik durumu değerlendirmek için yeterli değildir. KF genotipi ve pankreatik yetmezlik arasındaki korelasyon kuvvetlidir. Grup I, II ve III mutasyonlarda pankreatik yetmezlik görülürken grup IV ve V mutasyonlarda pankreas fonksiyonu normaldir. Grup IV ve V mutasyonlar ilk üç gruptan mutasyonla birlikte ise yine pankreas fonksiyonu genelde normaldir. Ancak bu korelasyonlar kesin değildir. Tanıda pankreatik fonksiyonu normal olan bebeklerde yaşamın sonraki yıllarında pankreatik yetmezlik gelişebilir. Pankreatik yetmezliği olmayan hastaların %20'sinde tekrarlayan akut pankreatit sonucunda pankreatik yetmezlik gelişebilir [9].

KF Genotipi ve Akciğer Tutulumu

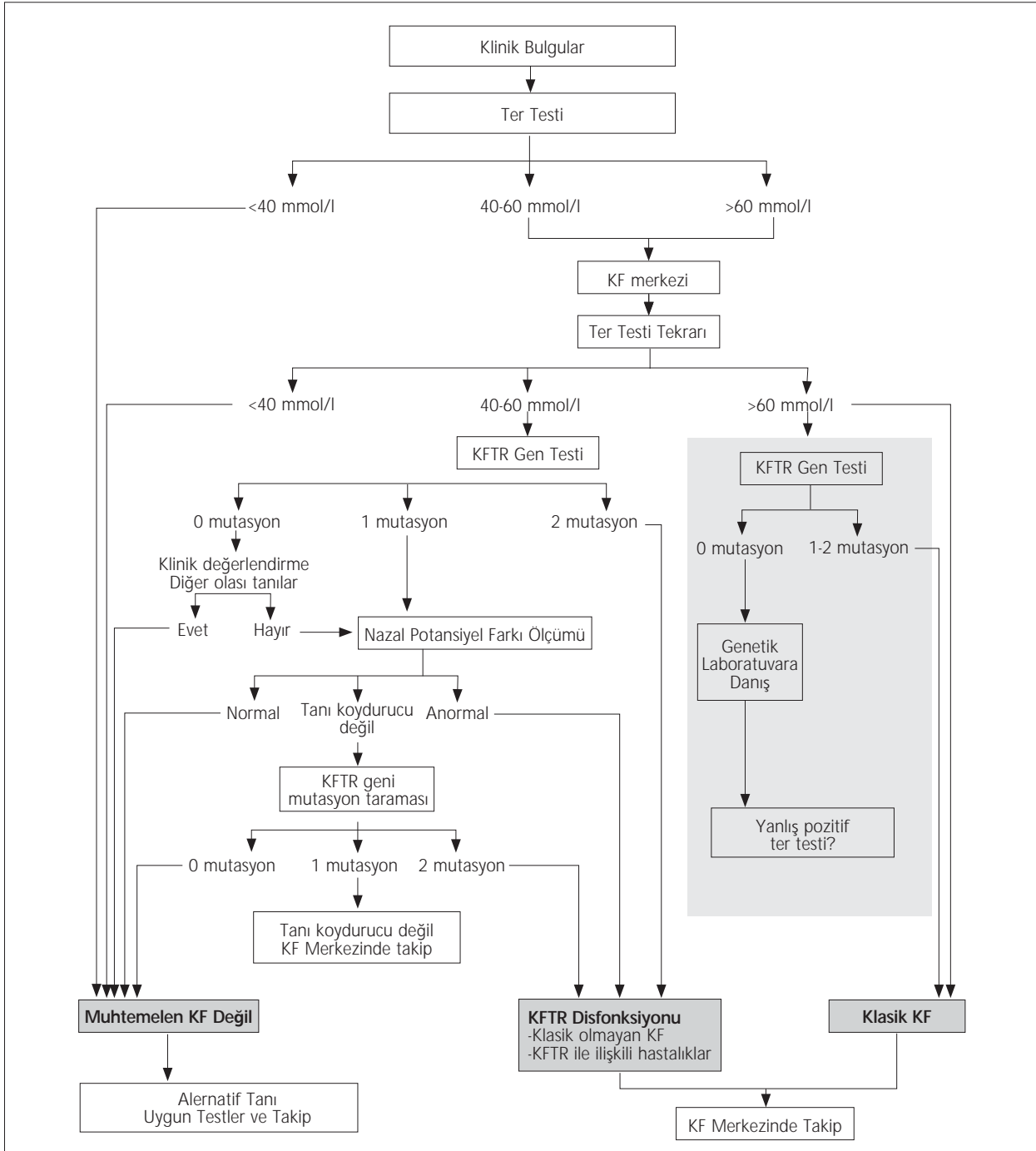
KF hastalığının etkilediği organlar içinde hastalık ağırlığının en fazla farklılık gösterdiği organ akciğerdir. Modifiye edici genler, çevresel faktörler ve tedavi yöntemlerindeki farklılıklar önemli rol oynar. KFli ikiz ve kardeş çalışmaları genetik faktörlere bağlı farklılıkların 0.6-

0.8 arasında olduğunu göstermiştir. Akciğer fenotipi solunum fonksiyon testi, (FEV_1), bakteriyolojik belirteçler (*Pseudomonas aeruginosa*'nın ilk ürediği yaş, intravenöz antibiyotik almayı gerektiren yıllık alevlenme sayısı), yapısal değişikliklerin saptanması (yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi ile) ve sağkalım ile belirlenir. Grup I, II ve III mutasyonu taşıyan hastalarda FEV_1 'deki düşme genelde daha belirgindir ancak bu hastalarda da daha hafif bulgular görülebilir. Ayrıca grup IV ve V mutasyonları taşıyanlar ileri yaşlarda ağır akciğer hastalığı ile başvurabilirler [9].

Mekonyum ileus, distal intestinal obstrüksiyon sendromu, karaciğer hastalığı ve KF ile ilişkili diyabet ile spesifik KFTR mutasyonları arasında ilişki yoktur. Ancak bu bulgular pankreatik fonksiyonu normal olan hastalarda neredeyse hiç görülmez [9].

KF TANISINI KOYMAK İÇİN ÖNERİLEN ALGORİTMA

KF klinik bulgularıyla veya pozitif aile öyküsü nedeniyle başvuran kişilerde izlenmesi önerilen algoritma Şekil 1'de



Şekil 1. KF tanısına klinik şüphe üzerine yapılan ter testi ile başlayan tanı yaklaşımı. Hastada semptomlar devam eder veya semptomlar düzeler ancak pankreatit ya da *Pseudomonas* akciğer hastalığı gibi KFi düşündürülen klinik varsa tanı algoritması izlenir. Algoritmada KF tanısı olası değil seçeneğine ulaşıldığında primer silyer diskinezi, humoral immün yetmezlik, Schwachman sendromu gibi alternatif tanılar araştırılmalıdır

verilmiştir [1]. KF tanısındaki genel öneriler aşağıda sıralanmıştır [2]:

1. Eğer ter testi ≥ 60 mmol/L ise KF tanısı konur. Mutasyon analizinde iki tane KF'e neden olan mutasyon saptanmazsa ter testi tekrar edilir. İki ter testi pozitif olan veya bir testi pozitif olup mutasyon analizinde iki tane KF'e neden mutasyon saptanan hastalar herhangi bir yaşta başvurabilirler ve bu hastalarda KF akciğer hastalığı görülme olasılığı yüksektir.

2. 6 aylıktan büyük çocukta ter testi ≤ 39 mmol/L ise bu hastada KF hastalığı olma olasılığı düşüktür. Ancak 2 tane KF'e neden olan mutasyon saptanırsa bu hastalara KF tanısı konur ve hastalar KF merkezinde izlenmelidirler.

3. Ter testinde ara değer (6 aylıktan küçük bebeklerde 30-59 mmol/L, 6 aylıktan büyük çocuklarda 40-59 mmol/L) saptanan hastalarda ayrıntılı KFTR analizi önerilir:

a) İki KF'e neden olan mutasyon saptanırsa KF tanısı konur.

b) KF'e neden olabilecek mutasyon saptanmaz veya tek bir mutasyon saptanır ise ve KFTR ile ilişkili hastalık düşündüren klinik bulgu varsa KFTR ile ilişkili hastalık tanısı konabilir. Bebeklerde 2-6 aylıkken, daha büyük hastalarda hemen ter testi tekrar edilmelidir ve yine ara değer saptanırsa hasta KF merkezinde değerlendirilmelir. KF merkezinde klinik durum değerlendirilmesi, ileri genetik analiz, ekzokrin pankreas fonksiyon testi ve Pseudomonas açısından kültürlerin alınması önerilir. Ek olarak pankreatik görüntüleme, yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi, bronkoalveolar lavaj kültürü, solunum fonksiyon testi (süt çocuklarında rutin olarak önerilmez), nazal potansiyel farkı ölçümü, primer siliyer diskinezi ve bağışıklık yetmezliği tanılarının dışlanması ve erkeklerde genital değerlendirme (genital muayene, rektal ultrason, semen analizi) önerilebilir.

Belirgin klinik semptom ve bulgular, pankreatik yetmezliğin varlığı veya KF'le ilişkili bir patojenin varlığı (özellikle Pseudomonas) KF tanısını destekler. Klinik bulgusu olmayan ancak ter testi ara değerlerde olan hastalar hastalık tanısı konana veya hastalık dışlanana dek takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-35.
2. Farrell FM, 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: S4-14.
3. Wallis C. Diagnosis of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007: 99-108.
4. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1126-7.
5. Beauchamp M, Lands LC. Sweat testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 507-11.
6. Desax MC, Ammann RA, Hammer J, et al. Nanoduct sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2008;167:299-304.
7. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, et al. Diagnostic sweat testing: the cystic fibrosis foundation guidelines. *J Pediatr* 2007; 151: 85-9.
8. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, et al. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cystic Fibrosis* 2003; 2: 1-7.
9. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cystic Fibrosis* 2008; 179-96.

TER TESTİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Ter testi Gibson Cooke ve Macroduct yöntemleriyle yapılabilmektedir.
- Her iki yöntemde de iyontoforez ve ardından ter toplama işlemi yapılır.
- Gibson Cooke yönteminde toplanan terde klorun analizi titrasyonla yapılır
- "Macroduct" yönteminde toplanan terde klorun analizi kondüktivite ile ölçülür.
- Gibson Cooke yöntemi ile yapılan ter testinde terde klor konsantrasyonu 0-40mmol/L aralığında bir değer normal, 40-60 mmol/L arasında bir değer şüpheli, 60 mmol/L ve üzerinde bir değer yüksek olarak yorumlanır. Terde klor konsantrasyonunun 160 mmol/L'den daha fazla olması mümkün değildir. Bu sonuç yöntemde hata olduğunu gösterdiğinden tekrar edilmelidir.
- "Macroduct" yönteminde ise ölçülen değer kondüktivitedir ve terde sadece klorun değil, sodyum, potasyum, bikarbonat ve laktatın oluşturduğu kondüktivite ölçülmüş olur. Bu nedenle, bulunan kondüktivite değeri 0-60 mmol/L aralığında ise normal, 60-90 mmol/L aralığında ise şüpheli, 90 mmol/L ve üzerindeki değerler yüksek olarak yorumlanır.
- Kondüktivite değerleri pozitif ya da sınırdan çıkarsa, tanının desteklenmesi için Gibson-Cooke yöntemiyle terdeki klor konsantrasyonunun direkt ölçümü yapılmalıdır.

Ter testi iki yöntemle yapılabilmektedir:

1. Gibson Cooke yöntemi
2. Macroduct yöntemi

GIBSON COOKE YÖNTEMİ İLE TERDE KLOR KONSANTRASYONUNUN ÖLÇÜMÜ

Gibson Cooke Yöntemi ile klor konsantrasyonu ölçümü üç aşamada yapılabilir:

1. İyontoforez yoluyla terin stimülasyonu
2. Terin toplanması
3. Toplanan terin analizi

İyontoforez

İyontoforez aşaması için:

- 1-5 mA akım verebilir stimülatör
 - Bakır elektrotlar
 - Pilokarpin nitrat (%1 g/v), ve Potasyum sülfat (%1 g/v) çözeltileri
 - Gazlı bez pedler
 - Deiyonize veya distile su
 - Elektrotları kola bağlamak için bantlar gereklidir.
- İyontoforez için gerekli olan teçhizat Şekil 1'de, iyontoforez işlemi ise Şekil 2'de görülmektedir.

İyontoforez işlemi için, hastanın sağ kolunun ön yüzü distile ya da deiyonize su ile yıkanır ve kurulanır. Bakır elektrotlardan birinin altına Pilokarpin nitrat çözeltisiyle iyice ıslatılmış ped yerleştirilir ve bileğe yakın bölgeye konup bantlanır. Diğer bakır elektrodun altına Potasyum sülfat çözeltisiyle iyice ıslatılmış ped yerleştirilir, dirseğe yakın bölgeye konup , bantlanır. Elektrotlardan pilokarpin nitrat çözeltisi olanı pozitif, potasyum nitrat çözeltisi olanı negatif uca stimülatör bağlantıları yapılır. Stimülatörle 5-7 dakika süre ile 2-3 mA'lık akım uygulanır. İyontoforez süresi tamamlandığında, stimülatör, akım azaltılarak kapatılır. Bantlar açılarak elektrotlar koldan alınır. Stimüle edilen bölge deiyonize veya distile su ile yıkanır ve kurulanır.

Ter Toplama

Ter toplamak için:

- Tartılmış, 4x4 cm boyutlarda filtre kağıdı
- Tartım kabı (küçük bir petri kabı)
- Parafilm
- Pens gereklidir.

Tartılmış 4x4cm boyutlarda filtre kağıdı pozitif uçlu elektrodun (pilokarpin nitrat uygulanan) bağlanmış olduğu yere yerleştirilir ve üzeri parafilmle kapatılır (Şekil 3). Terin toplanması için 25-30 dakika beklenir. Süre dolduğunda filtre kağıdı koldan alınıp pens yardımıyla petri kabına konur ve yeniden tartılır. Terin buharlaşmasını önlemek için üzeri parafilmle kapatılır. Terde klor miktarının saptanabilmesi için toplanan ter miktarının minimum 100 mg olması gereklidir. Toplanan terde klor miktarını saptamak için, titrasyon, alev fotometre, osmolarite ve klor analizörü yöntemleri kullanılabilir.

Analiz (Titrasyonla Terde Klor Analizi)

Klor tayini için:

- 0.005 N Civa nitrat çözeltisi
- 0.005 N Sodyum Klorür çözeltisi
- %1 (g/v) S-Difenilkarbazon çözeltisi
- 2 N HNO₃ çözeltisi
- Yaklaşık 10 ml'lik cam beher
- Yaklaşık 5 ml'lik büret gereklidir.

Titrasyon için üzerinde 100 mg veya daha fazla ter toplanmış filtre kağıdı deiyonize su ile yıkanır. Ter miktarı 150 mg dan az ise 3ml su ile, 150 mg ve üstü ise 5 ml su ile yıkanarak terdeki klorun suya geçmesi sağlanır. Bu ter solusyonundan 1 ml alınıp steril bir tüpe konur ve üzerine 1 damla nitrik asit çözeltisi, 3 damla s-difenilkarbazon çözeltisi eklenir, karıştırılır. Tüpteki bu karışımın civanitrat çözeltisiyle titrasyonu yapılır. Mor renk sabit kaldığında titrasyon tamamlanmıştır. Harcanan civanitrat çözeltisi miktarı saptanır. Klor miktarı aşağıdaki formüle göre hesaplanır [1-3]:

$$\frac{[\text{Yıkama için eklenen su(ml)} + \text{ter ağırlığı(g)}] \times \text{harcanan civa nitrat hacmi (ml)} \times N \times 1000}{\text{Terdeki=}}$$

Klor (meq/L) Ter ağırlığı (g)

(N: Civa nitrat çözeltisinin konsantrasyonunu ifade etmektedir.)

Terde klor konsantrasyonu; 0-40 mmol/L aralığında bir değer normal, 40-60 mmol/L arasında bir değer şüpheli, 60 mmol/L ve üzerinde bir değer yüksek olarak yorumlanır. Terde klor konsantrasyonunun 160 mmol/L'den daha fazla olması mümkün değildir. Bu sonuç yöntemde hata olduğunu gösterdiğinden tekrar edilmelidir [3-5].

"MACRODUCT" YÖNTEMİ İLE TERDE KONDÜKTİVİTE ÖLÇÜMÜ

"Macroduct" yöntemi ile terde kondüktivite ölçümü üç aşamada yapılabilir.

1. İyontoforez
2. Ter toplanması
3. Terin analizi

İyontoforez

İyontoforez aşaması için:

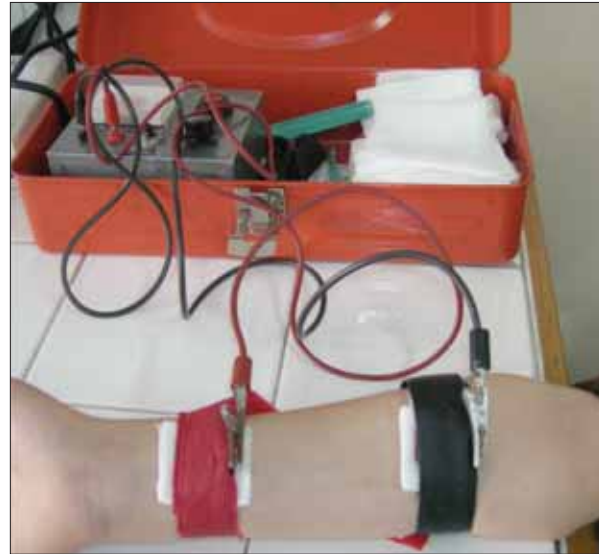
- 1.5 mA akım verebilir bir stimülatör
- Pilokarpin nitrat jeller (2.8 cm çapında %0.5 pilokarpin nitrat içeren solid agar jelden oluşur)
- Elektrodlar
- Gazlıbez pedler
- Deiyonize veya distile su
- Elektrodları kola bağlamak için bantlar gereklidir.

Sağ kolun iç bölgesi distile su ile yıkanıp kurulanır. Pilokarpin nitrat içeren jeller elektrodla yerleştirilir. Jelleri taşıyan pozitif ve negatif elektrodla kola bantlanır. Elektrodların stimülatör bağlantıları yapıldıktan sonra stimülatör çalıştırılır ve 5 dakika 1.5 mA akım uygulanır. İyontoforez süresi tamamlandığında stimülatör kapatılır

ve elektrodlar koldan alınır. Kolun stimüle edilen bölgesi distile su ile yıkanıp kurulanır. Elektrodlar distile su ile yıkanıp, kurularak kaldırılır. Ter toplama aşamasına geçilir [2,3,6]. Macroduct yönteminde iyontoforez için gerekli olan tehzizat Şekil 4'te, iyontoforez işlemi ise Şekil 5'te görülmektedir.



Şekil 1. Gibson Cook yönteminde iyontoforez için gereçler



Şekil 2. Gibson Cook yönteminde iyontoforez işlemi



Şekil 3. Gibson Cook yönteminde ter toplama işlemi



Şekil 4. Macroduct yönteminde iyontoforez için gereçler



Şekil 5. Macroduct yönteminde iyontoforez işlemi



Şekil 6. Macroduct ile terin toplanması

Ter Toplanması

Ter toplanması için:

- Macroduct kollektör
- Kollektörü kola bağlamak için bant gereklidir

Macroduct kollektör, stimülasyon sırasında pozitif elektrodun bağlanmış olduğu yere yerleştirilip bantlanır. Macroduct kollektör, disposabl, konkav bir plastik diskdir. Ortasında 0.025 inçlik bir deliği olan 0.64 mm iç çapı, yaklaşık 85 mikrolitre total kapasitesi olan spiral bir plastik kapiller tüp vardır (Şekil 6). Ter bu delikten ilerleyerek



Şekil 7. "Sweat check" analizyer

kapiller tüp içinde hapsedilir. Böylece buharlaşma riski ortadan kalkar. Konkav diskin alt yüzeyinde, terdeki elektrolitlerle etkileşmeyen, terin görünmesini sağlayan, suda çözünen, 10nmol, mavi boya vardır. Ter toplanması sırasında herhangi bir zamanda ne kadar ter toplandığı görülebilir. Ter toplama süresi 25-30 dakikadır ve bu süre içinde ortalama 50-60 mikrolitre ter toplanabilir. Bu miktar iletkenlik ölçümü için yeterlidir [2,3,6].

Terin analizi

Ter analizi aşamasında, toplanan terin elektriksel iletkenliğinin ölçümü yapılır. Bu işlem, önceden kalibrasyonu ve kontrolleri yapıp ölçüm için hazırlanmış olan "Sweat-Check" analizyer ile mümkündür (Şekil 7). Ölçüm için 10-15 mikrolitre ter örneği yeterlidir. "Sweat Check" ile ölçüm yapıldıktan sonra mutlaka deiyonize su ile temizlenmeli ve dijital göstergesinin 0,00 değerini göstermesi sağlanmalıdır. "Sweat-Check" analizyer, ter örneğindeki elektriksel iletkenliği ölçer. Kondüktivite mmol/L olarak belirlenir. Kondüktivite, terdeki elektrolit düzeylerini yaklaşık olarak veren, indirekt kimyasal ölçümdür. Terde, klor, sodyum, potasyum, bikarbonat, laktat vardır ve bunlardan oluşan iletkenlik ölçülür. Terdeki klor miktarından daha yüksektir. Kondüktivite değeri 0-60 mmol/L aralığında ise normal, 60-90 mmol/L aralığında ise şüpheli, 90 mmol/L ve üzerindeki değerler yüksek olarak yorumlanır. Pozitif ya da sınırdan çıkan kondüktivite değerleri, tanının desteklenmesi için terdeki klor konsantrasyonunun direkt ölçümü, Gibson-Cooke yöntemiyle yapılmaktadır [2,6,7].

Ter testi yaparken iyontoforez ve toplama aşamalarında ödemli, yaygın iltihaplı, egzemalı bölgeler kullanılmamalıdır [3,5,8].

KAYNAKLAR

1. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat incystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959; 23: 545-9.
2. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, et al. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. J Cyst Fibros 2003; 2: 1-7.

3. Beauchamp M, Lands L.C. Sweat testing: A Review of Current Technical Requirements. *Pediatric Pulmonology* 2005; 39: 507-11.
4. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in UK. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1126-7.
5. National Committee For Clinical Laboratory Standarts. Sweat testing:sample collection and quantitative analysis approved guideline (Document C34-A) Wayne(PA): The Committee;1994.
6. Hammond KB,Nelson L,Gibson LE.Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 255-60.
7. 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.
8. Le Grys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis:practical considerations. *J Pediatr* 1996; 129: 892-7.

KİSTİK FİBROZİSTE NAZAL POTANSİYEL FARKININ ÖLÇÜLMESİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Nazal potansiyel farkı (NPF), burun mukozasından transepitelyal potansiyel farkının ölçüldüğü elektrofizyolojik bir testtir.
- Bu test KF için bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Özellikle, KF'e özgü gastrointestinal veya pulmoner semptomların daha az olduğu ve ter testi sonuçlarının normal veya sınırda olduğu atipik KF vakalarında başvurulmaktadır.
- NPF testinde baseline potansiyel farkının yüksek (daha negatif) ölçülmesiyle birlikte amiloride yüksek, OCl ve isoproterenole düşük voltajlı cevabın ölçülmesi KF'yi gösterir.
- Yoğun emek, özel eğitilmiş deneyimli personel ve standardizasyon gerektirir.
- Tanı merkezleri arasında kullanılan araç, ilaç dozu vb. yönünden farklılıklar olması nedeniyle, NPF tek başına tanı yöntemi olarak kullanılmamalıdır.

Burun mukozasından "transepitelyal potansiyel farkı"nın ölçülmesi, kistik fibrozis transmembran regülasyon (KFTR) proteinin aktivitesinin değerlendirildiği elektrofizyolojik bir testtir [1,2]. Kistik fibroziste (KF), epitel hücrelerinden iyon transportunun bozulması, normal transepitelyal elektriksel potansiyel farkının da değişmesine yol açar. Bu elektriksel değişiklikler, solunum yolu epiteli veya intestinal epitelden elektrofizyolojik ölçümler yapılmasına dayanan biyolojik testler ile saptanabilir. Testler nazal veya bronşiyal potansiyel ölçümü şeklinde *in vivo* olarak gerçekleştirildiği gibi, vücut dışında intestinal mukozal örneklerinde veya hava yolu hücre kültürlerinde de uygulanabilir [3]. Birçoğu henüz araştırma aşamasında olan bu elektrofizyolojik testlerden sadece "nazal potansiyel farkı"nın (NPF) ölçülmesi klinik uygulamaya girmiştir.

NPF, terde elektrolitlerin ölçümü gibi KFTR işlevlerinin biyolojik bir göstergesi olması nedeniyle KF için bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir [1,4,5]. KF'ye özgü gastrointestinal veya pulmoner semptomların daha az, özellikle de ter testi sonuçlarının normal veya sınırda olduğu atipik KF vakalarında başvurulması yardımcı bir testtir [5-8].

Yoğun emek, özel eğitilmiş deneyimli personel ve standardizasyon gerektirir [2]. NPF testinin yapılmadığı merkezlerde tanılarda algoritmada bu basamak atlanmak-

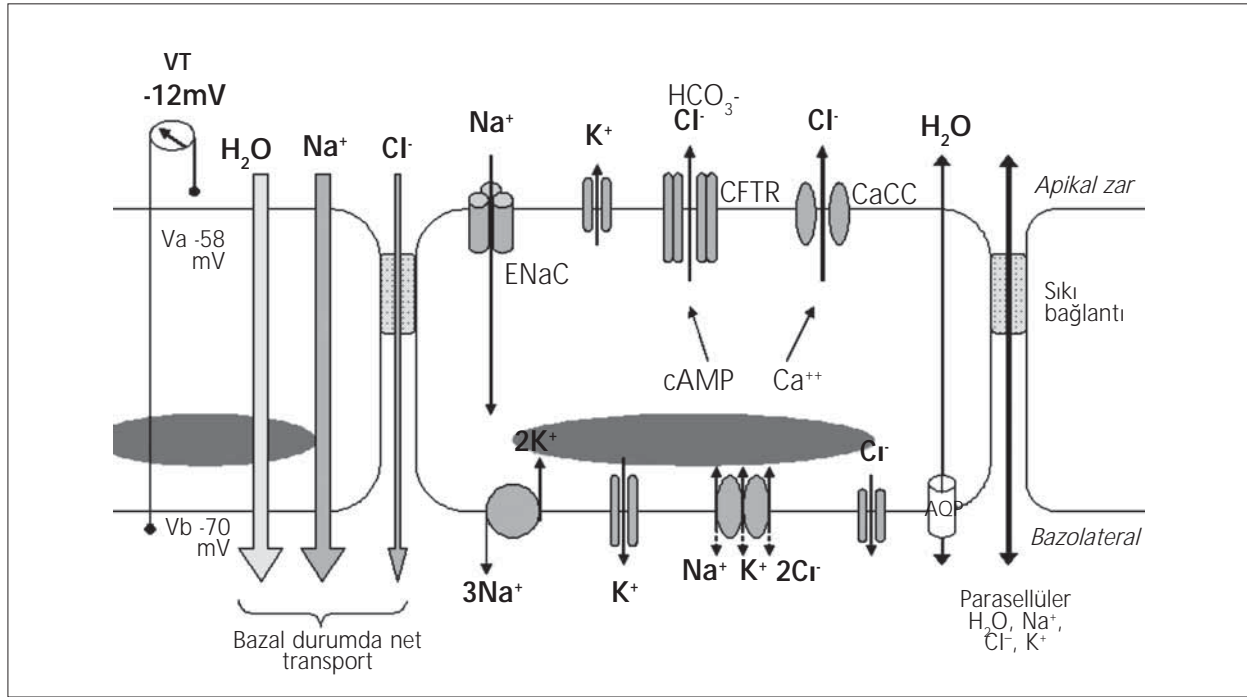
tadır [9]. Gen transferi, KFTR-aktif edici ajan kullanımı gibi yeni tedavi protokollerinin değerlendirilmesinde ve ilaç geliştirilmesi çalışmalarında da *in vivo* biyolojik yöntem olarak NPF'den yararlanılmaktadır [10].

Hava Yollarında Transepitelyal Potansiyel Farkı

Normal koşullarda solunum yolu epiteli Na^+ ve suyu absorbe eder. Solunum yolu yüzey sıvısının konsantrasyonu izotoniktir [11]. Na^+ , elektrokimyasal gradiyent ile apikal zarıdan hücreye alınır, daha sonra bazolateral zarıdan hücre dışına pompalanır. Normal hava yolu epitelinde KFTR kanalı kısmen aktif olmasına rağmen Cl^- , Na^+ ile beraber transsellüler yoldan absorbe edilmez. Çünkü apikal zarı klor için net bir elektrokimyasal sürücü kuvvet yoktur. Cl^- absorpsiyonu, epitel hücresinden değil parasellüler yoldan olur. Cl^- ile kıyaslandığında Na^+ geçirgenliğinin daha fazla olması nedeniyle lümen interstisyuma göre daha negatiftir ve bir transepitelyal potansiyel farkı (PF) oluşur [12]. PF, apikal ve bazolateral hücre zarlarındaki elektriksel potansiyellerin farkına eşittir [3] (Şekil 1).

Hücrede zar potansiyelinin büyüklüğü, iyonların zarıdaki dağılımına (iyonik gradiyent) ve zarın bu iyonlara geçirgenliğine bağlıdır. Dolayısıyla kanal aktivatörleri veya inhibitörleriyle zarıdaki iyon geçirgenliği değiştirilirse zar potansiyeli de etkilenecektir. Klor konsantrasyonunun hücre dışında yüksek ve klorun denge potansiyelinin zar potansiyeline yakın olması nedeniyle klor iletkenliğinin değiştirilmesi zar potansiyelinde önemli değişiklik yapmaz. KFTR aktivitesinin, zar potansiyeli ölçülerek incelenmesi için, klor geçirgenliği modifiye edildiği zaman hücre dışı klor miktarı azaltılarak voltaj değişikliği yapacak bir elektrokimyasal gradiyent oluşturulması gereklidir [3]. Bu yüzden transepitelyal potansiyel farkı ölçülerek zarın klor iletkenliği incelenirken lümenal yüzey kloruz (OCl) solüsyonla perfüze edilir.

KF'de bazal hava yolu transepitelyal potansiyel farkı normale göre iki, üç kat artar (Şekil 2). Bu artışı açıklamaya yönelik bazı modeller önerilmiştir. Son on yıl içinde insan bronşiyal hücre kültürleri, fare modelleri ve klinik insan çalışmalarından toplanan veriler daha çok düşük-hacim modelini desteklemektedir [10,13]. KF'de hava yolu yüzey sıvısı normaldeki gibi izotoniktir, fakat hacmi azdır. KFTR'nin yokluğu veya fonksiyon bozukluğu epite-



Şekil 1. Büyük hava yolları epitelinin apikal ve bazolateral zarındaki başlıca iyon taşıyıcı mekanizmalar ve parasellüler transport. Solda bazal durumda net iyon ve su transportu ve zar potansiyelleri gösterilmiştir. ENaC: Epitelial sodyum kanalı, CFTR: Kistik fibrozis transmembran iletkenlik regülatörü, CaCC: Kalsiyumla aktive edilen klor kanalı, AQP: Aquaporin su kanalı, Vt: Transepitelial potansiyel farkı, Va: Apikal zar potansiyeli, Vb: Bazolateral zar potansiyeli (voltaj değerleri örnektir)

liyal sodyum kanallarından (ENaC) Na^+ absorpsiyonunun artmasına neden olur. CFTR'den Cl^- iletimi yoktur, ancak akciğerlerde CFTR dışı yollardan Cl^- iletiminin mümkün olduğu düşünülmektedir. Bu durumda sonuç Na^+ , Cl^- ve sıvı absorpsiyonunda relatif bir artıştır (NaCl hiperabsorpsiyonu). Epitelde Cl^- geçirgenliğinin sodyumdan daha az olması nedeniyle mukozal yüzey normalden daha negatif yüklü olur. Bazal (dinlenme) durumunda transepitelial potansiyel farkı yüksek bulunur.

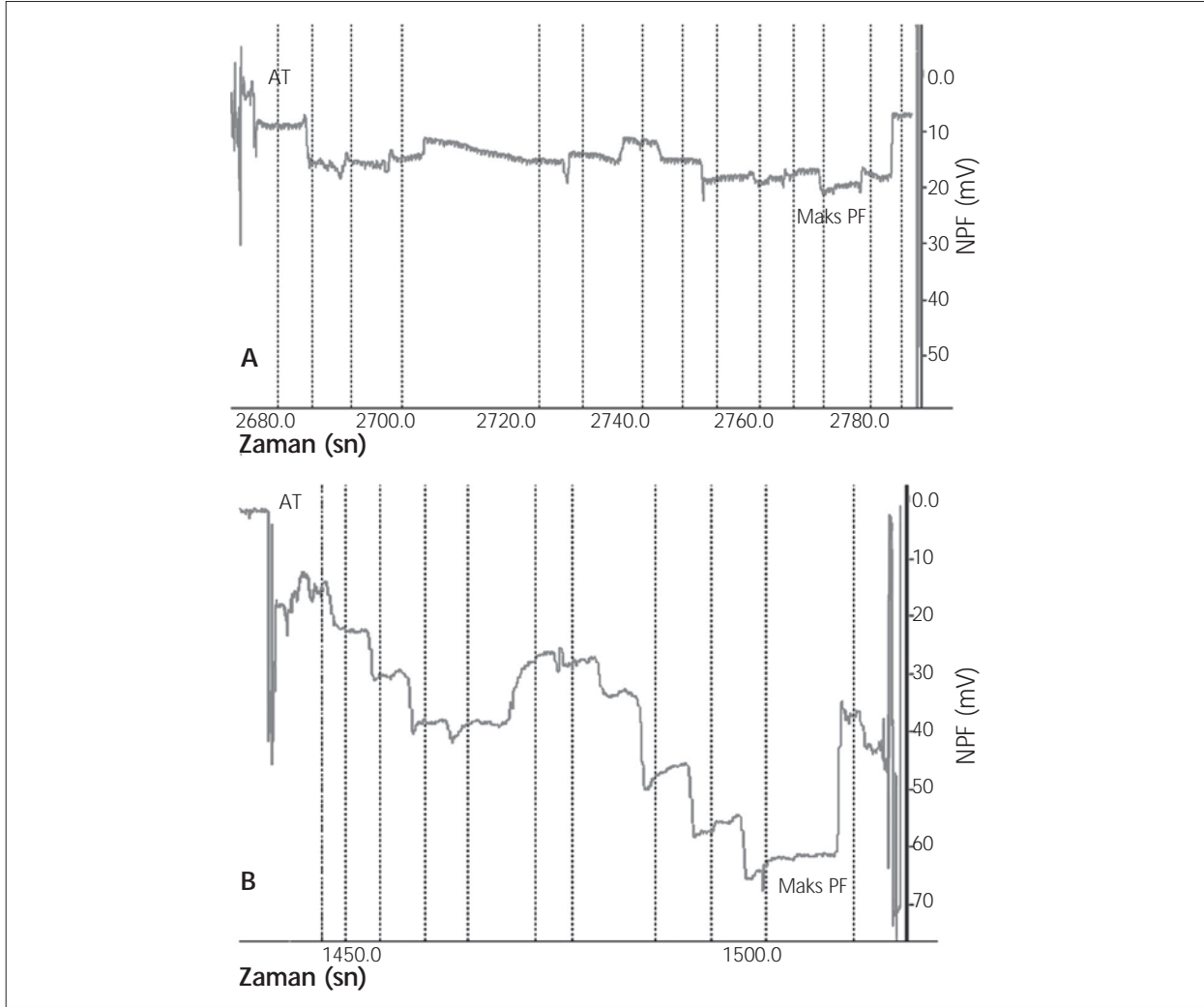
Normal hava yolu mukozası CFTR açığı veya luminal klor sekresyonunu uyarcı bir solüsyonla superfüze edilirse potansiyel farkında değişiklikler olur. Bu değişiklikler normal kişilerde klor sekresyonuyla uyumlu (lümen-negatif potansiyel farkının artışı gibi), KF hastalarında uyumsuzdur.

Nazal Potansiyel Farkı

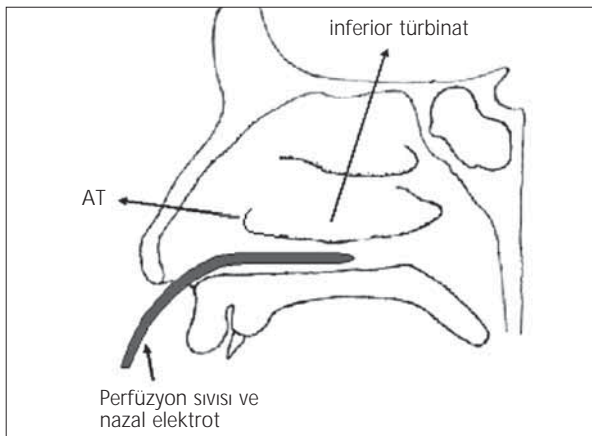
İnsan hava yolunda iyon transportunu incelemek için, klinik uygulamada en uygun bölge nazal kavitedir. Nazal kavitede epitelin histolojisi bölgesel farklılık gösterir [14]. Kavitenin üst-arka kısmındaki epitel, koku duyusu için özelleşmiş olfaktör epitelidir. Lateral duvarda NPF ölçümü için önemli olan inferior türbinat (konka) epitelinin de ön, alt ve medial yüzlerde farklı olduğu görülür. Kavite girişinde ve inferior türbinatın ön ucunda (anterior türbinat, AT olarak da adlandırılmakta) skuamöz epitel, inferior türbinatın medial yüzeyinde kübik epitel bulunur. Skuamöz epitel, keratinöz tabakasını kaybederek nazal kavitenin büyük kısmını kaplayan yalancı çok katlı, silli solunum epiteline dönüşür. Kavitenin tabanı ve inferior türbinatın alt yüzü de solunum epitelini ile döşelidir. NPF'nin, solunum epitelinin apikal hücre zarındaki Na^+ ve Cl^- kanallarının aktivasyon

veya inhibisyonuna göre değişebildiği ve transepitelial iyon transportuyla korele olduğu anlaşıldıktan sonra normal bronşiyal ve nazal solunum epitelinde bazal iyon aktivitesinin oldukça benzer olduğu da gösterilmiştir [1,12,14-16]. Histolojik yapısı ve iyon transport fonksiyonundaki benzerlik nedeniyle nazal solunum epitelinden yapılan ölçümler büyük hava yollarındaki durumu temsil eder.

NPF testi, KF araştırmalarında uzun yıllardır yer almaktadır. İlk ölçümler 1980'lerin başında Knowles ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [1,14,15,17]. Daha sonra bu temel yöntem kullanılmaya devam edilmiş ancak çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır [18-21]. KF'de NPF ölçümü, tanı amacıyla kullanılmasından başka tedavi protokollerinde de başvurulan bir testtir. CFTR gen transfer çalışmalarında NPF'ye dayanarak klor sekresyonundaki artış gösterilebilmekte, nazal bölgeye uygulanan gentamisin, klor salgılatıcı ve sodyum kanal blokeri gibi ajanların etkileri NPF ile takip edilebilmektedir. CFTR'ye etkili çok fazla yeni ajanın olması ve spesifik mutasyonlu KF hastasının az olması çok merkezli yaklaşımı gerektirmektedir. Tek merkezde yapılan çalışmalardan farklı olarak çok merkezli araştırmalarda NPF sonuçlarının merkezler arasında büyük değişkenlik göstermesi, tekrarlanabilirliğin düşük olması ve standart değerlerin belirlenememesi nedeniyle "Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network" (CF-TDN) merkezleri tarafından "standart çalışma yöntemleri" (standard operating procedures, SOP) geliştirilmiştir [20-24]. Yakın zamanda tamamlanan çok merkezli bir deneyde bu yöntemlerin uygulanmasıyla CFTR-aracılı klor sekresyonu yönünden değişkenliğin azaldığı, tekrarlanabilirliğin arttığı görülmektedir [2,25].



Şekil 2. Normal (A) ve kistik fibrozis (B) nazal epitelinde ortalama bazal ve maksimal potansiyel farkının (Maks PF) belirlenmesi amacıyla alınan kayıt örnekleri. AT: İnferior türbinatın ön ucu (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır)



Şekil 3. Nazal kavitede potansiyel farkı ölçümü için elektrot ve perfüzyon kateterinin yerleştirilmesi. AT: İnferior türbinatın ön ucu

NPF Ölçümünde Hedefler ve Temel Prensipler

NPF, nazal epitelin mukozal ve submukozal yüzlerinden ölçülür. Araştırmacı elektrot nazal mukozaya, referans elektrot ön kolun iç tarafında deri altına veya abraze deriye yerleştirilir. Subkütan alan tüm vücut bölgelerinde izo-

elektriktir. Solunum epitelinin submukozal yüzünün de subkütan alan ile eşdeğer olduğu gösterilmiştir [1]. Test sırasında nazal epitelin zedelenmemesine dikkat edilmelidir. Epitelde abrazyon veya inflamasyon, hücreler arasındaki sıkı bağlantıları bozup parasellüler direnci azaltarak bazal transepitelyal potansiyeli düşürür. Nazal kavitede epitel yapısının çok değişmesi nedeniyle ölçüm yapılan bölge önemlidir. Kavitenin tabanı ve inferior türbinatın alt yüzü yalancı çok katlı, silli epitel ile döşelidir. NPF; inferior meatusdan, bazal potansiyel farkının ve KFTR-aracılı klor iletkenliğinin en yüksek olduğu inferior türbinatın altından ölçülür [1,14,23] (Şekil 3). Ölçüm elektrodu görecelik olarak yerleştirilmelidir. Solüsyon ve ilaçlar perfüzyon yöntemiyle uygulanır. Solüsyonlar 36-37°C'ye ısıtılmış olmalıdır, oda sıcaklığında verince hücrede aktif iyon transportunun önemli oranda engellendiği saptanmıştır [26]. Standart olarak AT potansiyeli, deri potansiyeli (parmak potansiyeli) ve elektriksel "offset" ölçümleri yapılır.

NPF protokolüyle nazal epitelde incelenen başlıca biyoelektriksel özellikleri şöyle sıralayabiliriz (Şekil 2 ve 4):

1. Ortalama bazal PF veya maksimal bazal PF ile belirtilen bazal potansiyel farkı

2. Ringerle stabil PF'nin tespiti ve sodyum kanal inhibitörü (amilorid, 10^{-4} M) ile PF'nin azalması (bazal sodyum iletkenliği)
3. Kloruz solüsyonla (0Cl) perfüzyona bağlı klor difüzyonunun ve sonucunda PF'nin artması (bazal klor iletkenliği)
4. Beta-agonist (isoproterenol, 10^{-5} M) ile uyarılan cAMP-bağımlı klor iletkenliği nedeniyle PF'nin artması
5. Pürin nükleotidleri ile (ATP veya UTP) KFTR'den bağımsız klor iletkenliğinin uyarılmasına bağlı PF artışı.

Amilorid apikal zarı Na^+ kanallarını bloke ederek hücreye Na^+ alınmasını inhibe eder. Luminal yüzdeki zar potansiyeli hiperpolarize olur, NPF düşer. Ancak NPF'nin 0'a kadar düşmediği olasılıkla bazal anyon sekresyonu nedeniyle daima bir miktar negatif PF'nin ölçüldüğü görülür [1]. Kloruz solüsyon ile perfüzyon (amilorid hala vardır), luminal yüzde Cl^- gradiyentini, klor sekresyonu için sürücü kuvveti artırır. cAMP ile aktive olan Cl^- kanallarından Cl^- akışının artması apikal hücre zarını depolarize eder, NPF artar. Apikal zardan Cl^- iletkenliğini daha fazla uyarılmak için kloruz solüsyona isoproterenol eklenir. Isoproterenol, cAMP ile aktive olan KFTR kanallarını açar. Uyarılmış Cl^- sekresyonu apikal zar potansiyelinin daha da azalmasına ve NPF'nin daha fazla artmasına neden olur (Şekil 4).

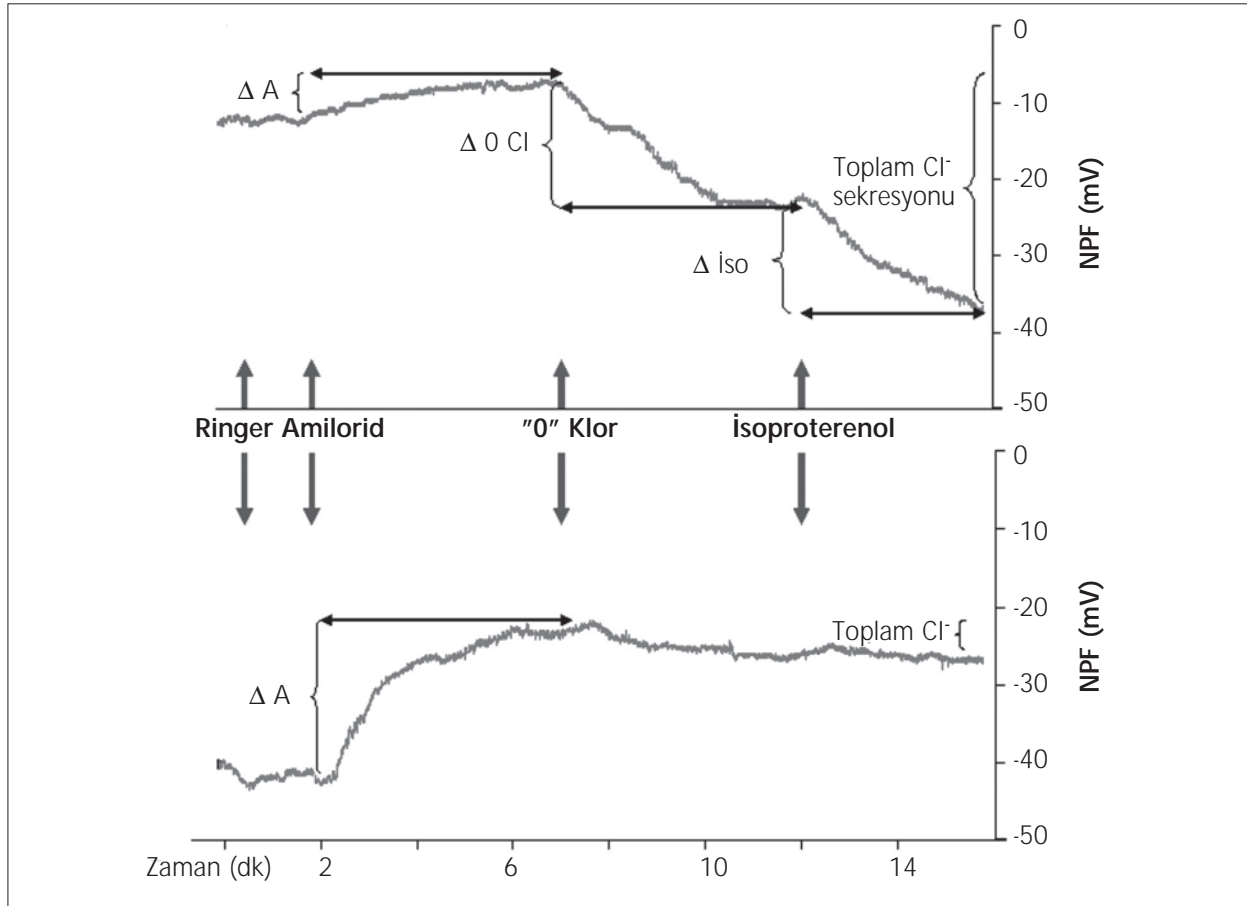
KF'li hastalarda bazal potansiyel farkı kontrole göre yüksektir. Tipik bir elektrofizyolojik kayıt alınır (Şekil 2 ve 4). ENaC aracılı Na^+ absorpsiyonunun arttığını, KFTR aracılı Cl^- sekresyonunun azaldığını veya hiç olmadığını, ATP ile uyarılan Cl^- transportunun arttığını gösterir. Bu tipik bulgular KF için tanı kriterlerini oluşturur [1,4,23,25].

Nazal Potansiyel Farkı Ölçümünde Standart Çalışma Yöntemi

NPF ölçümü güvenilir ve iyi tolere edilebilir bir yöntemdir. Burada Amerika Birleşik Devletlerinde pek çok merkezde uygulanmakta olan standart çalışma yöntemine göre NPF ölçümünde donanım ve temel protokol anlatılacak, pratikte dikkat edilmesi gerekli bazı noktalara ve olası problemlerin çözümüne değinilecektir [2,21,23].

Deneğin özellikleri

Çocukların testi iyi tolere ettiği görülmektedir. Ancak küçük çocukların koopere olması her zaman kolay değildir. Özellikle beş, altı yaşın altındaki çocuklarda deneyimli merkezlere başvurulması, testin küçük kateter kullanılarak ve daha düşük perfüzyon hızında yapılması, protokolün daha kısa sürede tamamlanması önerilir.



Şekil 4. Normal (yukarıda) ve kistik fibrozis (aşağıda) nazal potansiyel farkı kayıt örnekleri. Perfüzyon solüsyonlarının eklenme zamanı ortadaki eksenle işaretlidir. Ringerli kayıta işaretli yer dinlenim (baseline) potansiyelini gösterir. KF'de dinlenim potansiyel farkının normalden çok yüksek olduğu, Na^+ absorpsiyonunun arttığı, Cl^- sekresyonunun çok azaldığı görülmektedir. ΔA : Amilorid ile baskılanan sodyum iletkenliği, $\Delta 0\text{Cl}$: bazal klor iletkenliği, ΔIso : isoproterenol ile uyarılan klor iletkenliği. (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında kaydedilen eğriler kullanılmıştır)

İnflamasyon bazal PF'yi düşürür ve false negatif sonuç alınır [4]. Nazal polip, akut rinit veya öksürük, hırıltılı solunum gibi solunum semptomları varsa test yapılmamalıdır.

Bazı ilaçlar ve egzersiz de bazal PF'yi etkiler. Orta şiddette egzersiz yapılması amiloride duyarlı Na⁺ iletimini engellemekte, bazal NPF ve KF hastalarında daha belirgin olarak amiloride cevap azalmaktadır [27].

Sigara içenlerde de KFTR fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir [28].

Araç ve Gereç

Voltmetre ve kaydedici: Potansiyel ölçümleri yüksek empedanslı (10⁸ ohm) voltmetreyle yapılır. Voltaj değişiklikleri grafik yazıcı ile kaydedilir. Aynı amaçla yeterli yazılma sahip bilgisayarlı veri toplama ve analiz sistemleri de kullanılabilir [29].

Elektrot, çift lümenli sonda (nasal probe) ve perfüzyon kateteri: Elektrotlar calomel-Hg/HgCl veya Ag/AgCl olabilir. Standart koşullar uygulandığında ikisi arasında fark olmadığı gösterilmiştir [2,23]. Nazal araştırıcı elektrot, çift lümenli sondanın elektrolitli jel (%4 agar/ringer) ile doldurulan kanalına yerleştirilir böylece mukozayla arada köprü oluşturulur. Sondanın diğer kanalına takılan kateter ile perfüzyon sıvısı iletilir. Referans elektrot olarak; %4 agar/ringer solüsyonuyla doldurulan subkütan iğne (22-24 gauge) kullanılır. Uygulamada güçlük olursa standardın dışında abraze deri-elektrot sistemi seçilebilir.

Perfüzyon pompası, solüsyonların verilmiş hızını ayarlar. Ölçümde kullanılacak solüsyonlar 50 ml'lik enjektörlere doldurulur. Kateter aracılığıyla nazal proba bağlanır.

Rinoskop veya endoskop veya nazal spekulum ve ışık kaynağı, elektrodun nazal kaviteye görecelik yerleştirilmesinde gereklidir.

Perfüzyon solüsyonlarının sıcaklığını ayarlamak için ısıtıcı, pH kontrolü için pH metre bulunmalıdır.

Tüm verilerin raporlanacağı bir sonuç tablosu hazır olmalıdır.

Solüsyon ve İlaçlar

Perfüzyon solüsyonları aşağıdaki gibi hazırlanır:

Solüsyon 1: Ringer

Solüsyon 2: Ringer + amilorid (100 µM)

Solüsyon 3: OCl + amilorid

Solüsyon 4: OCl + amilorid + isoproterenol (10 µM)

Solüsyon 5: OCl + amilorid + ATP (10 µM) + isoproterenol

Ringer: Fosfat tamponlu ringer solüsyonu, NaCl (135 mM), CaCl₂.2H₂O (2,25 mM), K₂HPO₄ (2,4 mM), KH₂PO₄ (0,4 mM), MgCl₂.6H₂O (1,2 mM).

OCl (kloruz): Ringer solüsyonundaki klor içeren kimyasalların yerine glukonatlı kimyasallar kullanılır.

Solüsyonların oda sıcaklığında hazırlanması gerekir. Ringer ve OCl solüsyonları en az 1 L hazırlanıp buzdolabında 3 ay saklanabilir veya 6 ay dondurulabilir. pH: 7.4 (7.0-7.6) olarak kontrol edilmelidir. Amilorid'in 50 kat, ATP'nin 1000 kat yoğun depo solüsyonları hazırlanıp buzdolabında saklanır, deney günü perfüzyon solüsyonla-

rına eklenir. Isoproterenol'ün deney günü çözülmesi ve 2 saat içinde kullanılması gerekir. Solüsyonlar saklanmadan veya kullanılmadan önce ≤ 0.22 µ filtre ile filtrelenir.

NPF Ölçümü

NPF ölçümü, elektriksel gürültünün minimum olduğu, sakin bir ortamda eğitilmiş kişiler tarafından yapılır.

Testin uygulanacağı kişi sakin ve rahat bir şekilde oturur pozisyonda olmalıdır. Diş hekimi koltuğu gibi yükseklik, baş ve sırt pozisyonu ayarlanabilir, ışık kaynaklı koltukların kullanılması uygundur. Küçük çocuklar annesinin kucağında iken ölçüm yapılabilir.

1. Solüsyonlar yukarıda tanımlandığı şekilde hazırlanır.
2. Kullanılan tüm malzemeler için ölçüm öncesi ve sonrasında temizlik ve sterilizasyon kurallarına uyulmalıdır. Hastalar arasında kontaminasyonu önlemek için her hastada yeni sonda ve kateter seti kullanılır. Rinoskop, endoskop, spekulum ve diğer tekrar kullanılabilir aletler dezenfekte edilir. Subkütan iğne steril olmalıdır. Solüsyonlar önceden filtrelenip steril koşullarda saklanmamışsa ölçüm günü filtrasyon (≤0.22µ) yapılır.
3. Solüsyonlar ısıtılır, nazal probun ucundan gelen solüsyonun sıcaklığı (37°C) kontrol edilir.
4. Elektrot kalibrasyonu yapılır. Cam bir kaptaki tuz köpürüsü ile bağlanan iki elektrot arasındaki "offset" potansiyeli sıfırlanır, 1 mV'dan fazla ise elektrotlar değiştirilir.
5. Sol ön kolda deri altı ile elektrot bağlantısı kurulur. Referans iğne steril yöntemle deri altına yerleştirilir. Hasta uyumsuzluğu söz konusu ise standart dışında sadece epidermisi uzaklaştırarak şekilde yüzeysel ve elektrot genişliğinde bir abrazyon yapılarak Ag/AgCl elektrot flasterle sabitlenir. Elektrotlar %4 agar/ringer ile doldurulur.
6. Deri potansiyeli ölçülür. Bu ölçüm iletkenliğin kontrolü için yapılır. Nazal elektrot hastanın elinin palmar yüzüne/ parmak ucunun iç kısmına dokundurulduğunda sabit bir negatif voltaj alınmalıdır. Eğer böyle değilse devrenin yeniden kontrol edilmesi gerekir.
7. Kaydedicinin hızı; eğrilerde voltajı, zamanı ve notları takip edebilecek şekilde ayarlanır.
8. Nazal prop endoskop veya rinoskop yardımıyla görecelik inferior türbinata yönlendirilir. AT, anatomik ve fizyolojik referans noktası olarak alınır, bu bölgede voltaj 0 ile -10mV arasında olmalıdır. Eğer bu sınırların dışındaysa devrenin kontrol edilmesi gerekir, aksi takdirde ölçümler doğru kabul edilmez. Inferior türbinatin altında AT'den arkaya doğru 0.5-1-1.5-2 ve 3 cm mesafelerde en az 5 saniye stabil kalan voltajlar kaydedilir. Bu değerlerden bazal PF hesaplanır.
9. Negatif voltajın en yüksek (maksimal PF) olduğu yer belirlenir, elle veya bant ile probun bu noktada sabit kalması sağlanır. Solüsyon ve ilaçların etkisi burada incelenir.
10. Probu pozisyonu ve kaydedicinin hızı kontrol edilir.

11. Her solüsyon en az 3 dk süreyle 5mL/dk perfüzyon yapılır. Voltaj plato yaptıktan sonra en az 15-30 sn süreyle sapmanın 3 mV dan az olduğu stabil bir kayıt alınmalıdır. Eğer böyle değilse perfüzyon ve kaydı 5 dakikaya kadar devam ettirmek gerekir.
12. Ringer solüsyonuyla perfüzyon başlatılır. Her solüsyon değiştirildiğinde kayıt üzerinde işaretlenir.
13. Ringer, amiloridli Ringer ile değiştirilir.
14. Amiloridli Ringer, OCl solüsyonu (amiloridli) ile değiştirilir.
15. OCl solüsyonu, isoproterenol solüsyonu (amiloridli OCl) ile değiştirilir.
16. İsopterenol, ATP solüsyonu (amiloridli ve isoproterenollü OCl) ile değiştirilir. ATP ile perfüzyonda voltaj değişikliği gözlenene kadar kayda devam edilir. Genellikle 1 veya 2 dakika yeterlidir.
17. Perfüzyon durdurulur, prop ucunun yeri kontrol edilir. Devrenin stabilitesinden emin olmak için tekrar AT potansiyeli kaydedilir. Parmak potansiyeli kontrol edilir.
18. Proben dışı serum fizyolojikle yıkanır. ATP solüsyonu Ringer solüsyonuyla değiştirilir. Perfüzyon kateteri ve proptan Ringer geçirilerek önceki ilaçlar uzaklaştırılır.
19. Diğer burun deliğinde 6'dan 16'ya kadar olan adımlar tekrarlanır.
20. Deneyin sonunda "offset" potansiyeli tekrarlanır. İlk ve son ölçüm arasındaki fark 5mV dan küçük olmalıdır. Eğer büyükse ölçümler hatalı kabul edilir. Solüsyon değişikliği, harekete bağlı artefakt, hapşırma, öksürme gibi olaylar kayıt üzerinde belirtilmelidir. Diğer burun deliğinin amiloridle kontamine olmasını önlemek için bazal ölçümlerin perfüzyonlardan önce yapılması önerilir [2].

Kayıt Analizi ve Karar

Ölçülen voltajlar bir yazıcı veya bilgisayar programı ile kaydedilir. Değerlendirme, testi gerçekleştiren tarafından aynı gün yapılır. NPF profilinin bütün olarak analizinin, komponentlerin tek tek analizinden daha değerli olduğu unutulmamalıdır.

Sodyum transportunun nicelik olarak ifadesi [2]:

1. Ortalama bazal PF
2. İ inferior meatustaki en yüksek PF
3. Ringer solüsyonuyla stabil PF
4. Amilorid perfüzyonuyla PF değişiminin analiziyle yapılır. Benzer şekilde KFTR-bağımlı klor transportu da
 1. Kloruz solüsyondan sonra PF değişimi
 2. KFTR agonist perfüzyonu ile PF değişimi
 3. Bu değişimlerin toplamı ile ifade edilir [2].

Başlangıçta bazal potansiyel farkı belirlenir. Bunun için inferior türbinatin ön ucundan (AT) arkaya doğru 0.5-1-1.5-2 ve 3 cm mesafelerde en az 5 saniye stabil kalan değerler ölçülür. Her iki burun deliğindeki değerlerin ortalaması alınarak "ortalama bazal PF" hesaplanır. Alternatif bir yöntem, en polarize burun deliğinin analizidir ki, hatalı yorumlara neden olabilir [2]. Bazal potansiyel farkı, maksimal bazal PF ile de belirtilebilir. Bunun için ölçülen en yüksek potansiyel farkı alınır.

Maksimal PF'nin ölçüldüğü noktadan ringerle perfüzyon sırasında kaydedilen değer "baseline" PF'dir. "Ringerli bazal PF" şeklinde de kullanılır. Perfüzyonun başlangıcındaki en yüksek PF'yi gösterir, bazal PF'den farklıdır [23]. Solüsyon ve ilaçların etkisi "baseline" PF'ye göre ifade edilir. Her 3 dakikalık perfüzyonun son 15-30 saniyelik stabil bir bölgesi değerlendirilir. Bu bölgede gürültü olmamalı veya 3mV/dk dan az olmalıdır. Eğer gerekiyorsa hesaplanan tüm değerler için "offset" potansiyeline göre düzeltme yapılır.

Klasik KF'li hastalarda NPF kontrole göre bariz farklılık gösterir (Şekil 4). Bazal PF daha yüksektir (daha negatif), amiloride cevap artar, kloruz solüsyona ve isoproterenole cevap daha azdır veya hiç yoktur. KF için kesin sınırlar belirlenememiştir. "Baseline" değerler ve amiloride cevap yönünden normal ve KF gruplarında örtüşme vardır. OCl ve isoproterenole cevabın birlikte, KF ve KF olmayan hastaların kesin olarak ayırt edilmesini sağladığına dair deliller fazladır. Ancak bu parametrenin de KF ve KF olmayan hastaların değerlerinin örtüştüğü görülmektedir [5,23].

Klasik KF'den farklı olarak klasik olmayan KF'de NPF sınırda olabilir, hatta bazal PF ve amilorid cevabı normal bulunabilir. Bu yüzden KF tanısını ekarte etmek için sadece bazal PF sonucuna güvenmemek ve OCl ve isoproterenol perfüzyonuyla NPF ölçümünü tamamlamak zorunludur. Kontrol ve KF veya klasik olmayan KF arasında klor sekresyon cevabının sensitivite ve spesifitesi oldukça fazladır [23]. Sonucun normal olup olmadığına nasıl karar verileceği tam olarak belirlenmemiş olsa da hem sodyum hem klor transportunun her ikisini de dikkate alan bir formül oluşturulmuştur [7]. Bunun için her laboratuvar tarafından normal ve anormal klor transportu arasındaki "cut-off" değerinin belirlenmesi gereklidir. Hem Na⁺ hem Cl⁻ iletkenliğindeki değişikliklere bakılan "toplam NPF değişikliği" (Δ NPF) diğer bir parametredir ve KFTR aktivite düzeyinin saptanmasında yararlı olabileceğine ilişkin deliller vardır [2,28].

KF'yi ayırt edecek kantitatif NPF sonuçları ölçüm yapılan merkezlerde birbirleriyle tam uyumlu bir şekilde tanımlanamamıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde standart çalışma yöntemi ile aralarındaki değişkenliğin azalmasını sağlayan sekiz merkezin sonuçlarına göre ortalama Ringerli maksimal (baseline) PF; normal kişilerde -18.2±8.3 mV, KF hastalarında -45.3±11.4 mV'dur [23]. Türkiye'de NPF ölçümüne ilişkin veriler bir merkezin çalışmalarıyla sınırlıdır [29-31]. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde standart çalışma yöntemi uygulanmakta, perfüzyon, hastaların tolere edebildiği şekilde 3.1 mL/dk hızda yapılmakta, iğne elektrodu yerine abraze deri-elektrot sistemi kullanılmaktadır. Sırasıyla non-KF ve KF gruplarında, Ringerli maksimal PF-26.72 mV ve -49.37 mV; amiloride bağlı değişiklik 8.04 mV ve 20.75 mV; OCl ve isoproterenol ile toplam değişiklik -15.96 mV ve -0.83 mV olarak rapor edilmiştir. İki grup arasındaki fark önemlidir [31].

NPF testinde baseline potansiyel farkının yüksek (daha negatif) ölçülmesiyle birlikte amiloride yüksek, OCl ve isoproterenole düşük voltajlı cevabın ölçülmesi KF'yi gösterir. İsopterenol kapsayan kloruz perfüzyon

solüsyonuna önemli bir cevabın görüldüğü NPF testi, KF tanısının ekarte edilmesini sağlar. NPF, özellikle atipik KF için tanı değeri taşımaktadır [8]. NPF ölçüm protokolü erişkinler ve büyük çocuklar için iyi tanımlanmıştır ve özelleşmiş KF merkezlerinde güvenilir olarak uygulanmaktadır. Yenidoğan tarama testi olarak kullanılması için çalışmalar sürdürülmektedir [21,23,32]. NPF ölçümünde standardizasyon ve tekrarlanabilirlik önem taşımaktadır, tanı merkezleri arasında hala kullanılan araç, ilaç dozu vb yönünden farklılıklar vardır ve aşikar bir şekilde KF'yi işaret eden, tüm merkezlerde tutarlılık gösteren kantitatif NPF sonuçları henüz tanımlanamamıştır. Dahası ter testi değerlerindeki örtüşmeyi çağırıştırır şekilde bazal NPF ve OCl ve isoproterenole cevaba ilişkin KF ve KF olmayan hastaların değerleri örtüşme göstermektedir. Tüm bu nedenlerle NPF tek başına tanı yöntemi olarak kullanılmamaktadır, bunun için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir [2,5].

KAYNAKLAR

1. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 445-55.
2. Rowe SM, Accurso F, Clancy JP. Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activity in early-phase clinical trials. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 387-98.
3. Moran O, Zegarra-Moran O. On the measurement of the functional properties of the CFTR. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 483-94.
4. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
5. 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: S4-14.
6. Wilson DC, Ellis L, Zielinski J, et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: possible role of in vivo nasal potential difference measurements. *J Pediatr* 1998; 132: 596-9.
7. Wilschanski M, Famini H, Strauss-Liviatan N, et al. Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2001; 17: 1208-15.
8. Jaron R, Yaakov Y, Rivlin J, et al. Nasal Potential Difference in Non-Classic Cystic Fibrosis—Long Term Follow Up. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 545-9.
9. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-35.
10. Clunes MT, Boucher RC. Cystic Fibrosis: The Mechanisms of Pathogenesis of an Inherited Lung Disorder. *Drug Discov Today Dis Mech* 2007; 4: 63-72.
11. Knowles MR, Robinson JM, Wood E, et al. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease-control subjects *J Clin Invest* 1997; 100: 2588-95.
12. Boucher RC. Human airway ion transport. Part one. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 271-81.
13. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1992-2001.
14. Knowles MR, Carson JL, Collier AM, et al. Measurements of nasal transepithelial electric potential differences in normal human subjects in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1981;124: 484-90.
15. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. Relative ion permeability of normal and cystic fibrosis nasal epithelium. *J Clin Invest* 1983; 71: 1410-7.
16. Knowles MR, Buntin WH, Bromberg PA, Gatzky JT, Boucher RC. Measurements of transepithelial electric potential differences in the trachea and bronchi of human subjects in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 108-12.
17. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl JMed* 1981; 305: 1489-95.
18. Hofman T, Böhmer O, Hüls G, et al. Conventional and modified nasal potential difference measurement in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1908-13.
19. Leal T, Leback J, Lebecque P, et al. Modified method to measure nasal potential difference. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 61-7.
20. Ahrens RC, Standaert TA, Launspach J, et al. Use of nasal potential difference and sweat chloride as outcome measures in multicenter clinical trials in subjects with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 142-50.
21. Schuler D, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, et al. Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. *J Cyst Fibros* 2004; 3: 151-5.
22. McCarty NA, Standaert TA, Teresi M, et al. A phase I randomized, multicenter trial of CPX in adult subjects with mild cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 90-8.
23. Standaert TA, Boitano L, Emerson J, et al. Standardized procedure for measurement of nasal potential difference: an outcome measure in multicenter cystic fibrosis clinical trials. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 385-92.
24. Yaakov Y, Kerem E, Yahav Y, et al. Reproducibility of nasal potential difference measurements in cystic fibrosis. *Chest* 2007; 132: 1219-26.
25. Clancy J, Rowe SM, Bebok Z, et al. No detectable improvements in CFTR associated with nasal aminoglycosides in CF patients heterozygous for stop mutations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37: 57-66.
26. Boyle MP, Diener-West M, Milgram L, et al. A multicenter study of the effect of solution temperature on nasal potential difference measurements. *Chest*. 2003; 124: 482-9.
27. Hebestreit A, Kersting U, Basler B, et al. Exercise inhibits epithelial sodium channels in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 443-6.
28. Cantin AM, Hanrahan JW, Bilodeau G, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1139-44.
29. Ergönül Z, Balkancı ZD, Yılmaz G, et al. Using computer based data acquisition and analysis system for nasal potential difference measurement in cystic fibrosis. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 339-43.
30. Balkancı D, Sevgili M, Karabulut İ, et al. Kistik Fibrozis Tanısında Standart Bir Yöntem Olarak Nazal Potansiyel Farkı Ölçümü.31.Ulusal Fizyoloji Kongresi. 27-30 Eylül 2005, Gaziantep. *Bildiri Özetleri Kitabı*, P62/S10.
31. Cinel G, M Sevgili, D Balkancı, et al. Nasal potential difference measurements in Turkish CF patients. *J Cyst Fibrosis* 2006; 5: S106.
32. Taylor CJ, Hardcastle J, Southern KW. Physiological measurements confirming the diagnosis of cystic fibrosis: the sweat test and measurements of transepithelial potential difference. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 220-6.

KİSTİK FİBROZİSTE AKUT PULMONER ALEVLENME TEDAVİSİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'te *P. aeruginosa*'nın erken eradikasyon tedavisi kronik kolonizasyonun geciktirilmesi ve akciğer hasarının önlenmesinde önemli bir yaklaşımdır. Bu amaçla aşağıda belirtilen değişik tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Bu tedavilerin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir.
- a) Hastada akut pulmoner alevlenme bulguları varsa 2 hafta süre ile intravenöz anti-psödomonal tedavi (betalaktam+aminoglikozid) uygulanması önerilir. Bu tedavi sonrası bazı merkezler 2-3 ay süre ile kolistin/tobramisin ve/veya siprofloksasin tedavisi kullanılmasını önermektedir.
- b) 3 ay süre ile inhale kolistin (2 milyon ünite, 3 kez/gün) + oral siprofloksasin (10-20 mg/kg/gün, 2 doza bölünmüş) uygulaması.
- c) 3-4 hafta süre inhale tobramisin (2X300mg)+ oral siprofloksasin (30-40 mg/kg/gün, 2 dozda) uygulanması.
- d) 1-2 ay süre ile inhale tobramisin uygulanması.
- Klinik bulguları ağır olmayan hastalarda *S. aureus* ve *H. influenzae* enfeksiyonlarında oral antibiyotik tedaviler genellikle yeterlidir.
- Oral antibiyotiklere yanıt vermeyen hastalarda intravenöz tedaviler gerekebilir.
- Genellikle *S. aureus* ve *H. influenzae*'ye karşı tek antibiyotik tedavisi yeterlidir.
- *S. aureus* ve *H. influenzae* enfeksiyonlarında tedavi süresi atağın ağırlığına göre 2-4 haftadır.
- MRSA enfeksiyonlarında vankomisin, teikoplanin veya yeni antibiyotiklerden linezolid kullanılabilir.
- Taşıyıcılığı azaltmak için MRSA üreyen hastalarda antibiyotik tedavilerinin yanında hastaların burunlarına %2'lik mupirosin pomat uygulanması ve cildin antiseptik deterjanlar ile yıkanması önerilmektedir.
- *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında kombine antibiyotikler ile atağın ağırlığına göre 2-4 hafta süre ile tedavi önerilir.
- Psödomonas üremesi halinde ve hafif tabloda oral olarak kinolonlar (siprofloksasin,) inhale tobramisin veya kolistin ile beraber kullanılabilir.
- Psödomonas ile olan enfeksiyonların intravenöz tedavisinde beta laktam grubu antibiyotikler ile aminoglikozidlerin kombinasyonu sıklıkla ilk tercihtir.

- *B. cepacia*, *S. maltophilia* ve *A. xylooxidans* ile olan enfeksiyonlarda direnç önemli bir sorundur ve kombine antibiyotik tedavileri önerilir.
- MAC, KF'li hastalarda en sık görülen NTM'dir.
- MAC tedavisinde makrolidler (klaritromisin veya azitromisin), rifampisin ve etambutol ile 3'lü tedavi önerilir.
- *Mycobacterium abscessus* enfeksiyonu daha nadir görülen bir NTM enfeksiyonudur.
- *Mycobacterium abscessus* enfeksiyonu tedavisinde başlangıçta 4 hafta süre ile iv amikasin, klaritromisin ve karbapenemler (imipenem, meropenem) veya sefoksitin kombine tedavisi verilir. Devam tedavisi ise nebulize amikasin, oral klaritromisin ve mikobakterinin duyarlı olduğu bir başka ilaç kombinasyonu şeklinde yapılır.
- *Aspergillus* KF'li hastaların balgamlarında sık görülmesine karşın genellikle oluşturduğu tablo ABPA tablosudur.
- *Candida* enfeksiyonlarına daha nadir rastlanır.
- Mantarlar enfeksiyon etkeni olarak düşünülüyorsa antifungal tedaviler verilir.
- Viruslar özellikle küçük yaşlardaki KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenmelere neden olabilirler.
- Viruslar çoğu zaman destek tedavisi dışında özel bir tedaviye ihtiyaç olmadan geçirilirken, ağır enfeksiyonlarda antiviral tedaviler gerekebilir.

Kistik fibroziste (KF) sık görülen enfeksiyonların tedavisi hastalıkta yaşam süresi ve kalitesinin en önemli belirleyicisi olan akciğerlerdeki hasarın önlenmesinde temeli oluşturmaktadır. KF'li hastaların yaşam sürelerinin giderek uzamasında beslenme düzenlenmesi, genel bakım kurallarındaki değişiklikler gibi faktörlerin yanında antibiyotiklerin daha etkili kullanılmasının büyük rolü vardır. Hastalığın patogenezi ve sık görülen mikroorganizmaların anlatıldığı bölümlerde belirtildiği gibi *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, KF'li hastalar için önemli sorun oluşturan mikroorganizmalardır. Ancak daha nadir görülmele beraber *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylooxidans* gibi mikroorganizmaların da bu hastalarda görülmesi giderek artmaktadır. Özellikle kolonize olan mikroorganizmaların başlattığı

inflamatuvar yanıt organizmanın kendine verdiği hasar ile sonlanmaktadır.

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

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

Erken Eradikasyon Tedavisi

KF'li hastalarda saptanan etken mikroorganizmaların solunum yollarında kalıcılığı söz konusu olabileceğinden, kronik kolonizasyonu önlemek için etken saptandıktan sonra eradikasyonu önemlidir. Bu özellikle psödomonas gibi kolonize olan etkenlerin kronik kolonizasyon başlama süresini erteleyen önemli bir yaklaşımdır [4-14]. Danimarka'da KF'li hastalarda yapılan bir çalışmada psödomonas ilk saptandığında uygulanan etkin antibiyotik tedavisi ile psödomonas kronik kolonizasyonu başlama zamanı %78 oranda 3.5 yıl geciktirilebilmiştir [8]. Birbirlerine üstünlükleri gösterilmemekle birlikte, çeşitli kliniklerde bu amaçla değişik kombinasyonlarda antibiyotik tedavileri kullanılmaktadır [8-17]. Bu tedaviler oral, inhale ve parenteral antibiyotikleri içermektedir. Bu tedavilerin uygulanan vakalarda %75-100 etkili olduğunu göstermiştir. Çeşitli çalışmalarda önerilen birbirinden farklı rejimler aşağıda belirtilmiştir.

Danimarka'da 1989'dan beri uygulanan ve "Kopenhag protokolu" olarak bilinen tedavi yaklaşımında inhale kolistin ve oral siprofloksasin ile 3 basamaklı bir tedavi rejimi uygulanmaktaydı [8]. Giderek doz ve sürelerin artırıldığı bu rejim 1996 yılından sonra tüm hastalarda 3. basamakta önerilen; 3 ay süre ile inhale kolistin (2 milyon ünite, 3 kez/gün) + oral siprofloksasin (10-20 mg/kg/gün, 2 doza bölünmüş) uygulanmaktadır [12]. Bu tedavi ile Danimarka grubunun 15 yıllık sonuçlarını değerlendirdiği bir çalışmada intermitan psödomonas üremesi olan KF'li hastalarda kronik PA kolonizasyonun %80 oranında 15 yaşa kadar önlenemediği gösterilmiştir [14]. Kolistin polimiksin grubu bir antibiyotiktir. İlk psödomonas kolonizasyonunda 3-4 hafta süre oral siprofloksasin (30-40 mg/kg/gün, 2 dozda) ile inhale tobramisin (2X300mg) [6] veya sadece inhale tobramisin uygulayan klinikler de vardır [10]. Günde 2 kez uygulanan 300 mg nebulize tobramisin ilk psödomonas saptanmasında, 28 gün veya 56 gün uygulanmasının karşılaştırıldığı ELITE (Early Inhaled Tobramycin for Eradication) çalışmasındaki veriler; her iki gruptaki hastaların sırasıyla %93 ve %92'sinde tedaviden bir ay sonra psödomonas saptanmadığı; tedavi sonrası izlemde bu oranın %66 ve %69 olduğu gösterilmiştir [17]. Bu çalışma sonucunda KF'li hastaların erken psödomonas enfeksiyonunda 28 gün inhale tobramisin ile tedavi edilmelerinin etkin olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Halen sonuçları açıklanmayan bu konudaki bir diğer çalışma olan EPIC (Early Pseudomonas Infection Control)

çalışmasında ise 28 günlük inhale tobramisin yanına eklenen 14 günlük siprofloksasin veya plasebonun faydası değerlendirilmesi amaçlanmıştır [18].

Erken eradikasyonda 2-3 hafta süre ile intravenöz betalaktam+aminoglikozid tedavisi; bu tedavi sonrası 2-3 ay süre ile inhale tobramisin/kolistin ve/veya siprofloksasin tedavisi kullanan bir diğer tedavi yaklaşımıdır [15,16]. Erken eradikasyon tedavisinin etkililiğine dair daha ayrıntılı karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır [19].

Akut Pulmoner Alevlenme Tedavisi

KF'te akut pulmoner alevlenme geçirme sıklığı hastadan hastaya değişir. Ancak ağır akciğer bulguları olan hastaların daha çok akut pulmoner alevlenme geçirdikleri bilinmektedir. Akut pulmoner alevlenme düşünülen bir hastada tercih edilen antibiyotikler, dozları ve tedavi süreleri Tablo 1 ve 2'de belirtilmiştir. Tablolarda görüldüğü gibi hastanın bulgularına göre oral, parenteral ve bazen inhalasyon yolu ile de antibiyotik kullanımı söz konusudur. Tedavi ile her zaman mikroorganizmayı eradike etmek mümkün olmayabilir; ancak amaç hastanın klinik bulgularında ve solunum fonksiyon testlerinde düzelme sağlamaktır. Antibiyotiklerin yanında göğüs fizyoterapisi ve mukolitik tedaviyi arttırmak ve gerekirse bronkodilatör tedaviler bu dönemde yardımcı olarak kullanılır [1,2,20-24]. Bundan sonraki kısımda KF'li hastalarda akut alevlenmeye neden olan mikroorganizmalar ve tedavilerinden söz edilecektir.

Staphylococcus aureus Enfeksiyonu

Küçük çocuklar sıklıkla *S. aureus* ile enfekte ederler. Bunlardaki hafif enfeksiyonlar genellikle oral antibiyotikler ile tedavi edilebilir, ancak stafillokoklara karşı uzun süreli antibiyotik tedavilerinin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur [1,2,20-24]. Sefazolin, flukloksasilin, nafsilin, fusidik asit, klindamisin tedavide etkindir. Tedavi süresi atağın ağırlığına göre 2-4 haftadır. Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) enfeksiyonlarında vankomisin, teikoplanin veya yeni antibiyotiklerden linezolid kullanılabilir [1,2,20-26]. Taşıyıcılığı azaltmak için MRSA üreyen hastalarda antibiyotik tedavilerinin yanında hastaların burunlarına %2'lik mupirosin pomat uygulanması ve cildin anti-septik deterjanlar ile yıkanması önerilmektedir [1,25,26].

Haemophilus influenzae Enfeksiyonu

Okul çağındaki KF'li hastalarda siktir. Genellikle enfeksiyonlar kapsülsüz formları ile olduğundan *Haemophilus influenzae* aşısı koruyucu değildir. Amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim aksetil, azitromisin, klaritromisin tedavide etkin antibiyotiklerdir. Ağır pulmoner alevlenmeler dışında genellikle oral antibiyotikler ile tedavi edilirler. Tedavi süresi alevlenmenin ağırlığına göre genellikle 2-4 haftadır [1,2,20-24].

Pseudomonas aeruginosa Enfeksiyonu

Psödomonas üremesi halinde ve hafif tabloda oral olarak kinolonlar (siprofloksasin), inhale tobramisin veya kolistin ile beraber kullanılabilir. *P. aeruginosa* tedavisinde kombine antibiyotik tedavisi tercih edilir. Kinolonlar

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

Bakteri	Antibiyotik	Çocuk dozu (Günlük)	Erişkin dozu (Günlük)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sefazolin	120 mg/kg, 3 dozda İV	3 gr, 3 dozda İV
	Flukloksasilin*	100-200 mg/kg 3-4 dozda PO, İV	8-12 gr, 3-4 dozda PO, İV
	Nafsilin*	100-200 mg/kg 4 dozda, İV	8 gr, 4 dozda İV
	Fusidik asit	25-50 mg/kg 2-3 dozda PO	1.5-3gr / 3-4 dozda PO
	Klindamisin	20-40 mg/kg, 2-4 dozda PO, İV	1.2-2.4gr, 2-4 dozda PO, İV
MRSA	Vankomisin	40mg/kg 2-4 dozda İV	2 gr, 2-3 dozda İV
	Linezolid	10 mg/kg (5 yaş altında), 20 mg/kg 5 yaş üzerinde 2 dozda PO, İV	1200 mg, 2 dozda PO, İV
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoksisilin	50-100 mg/kg, 3 dozda PO	1500 mg, 3 dozda PO
	Amoksisilin-klavulanik asit	50-100 mg/kg, 3 dozda PO	1500 mg, 3 dozda PO
	Sefuroksim aksetil	20-30 mg/kg, 2 dozda PO	1000 mg, 2 dozda PO
	Azitromisin	10 mg/kg, tek doz PO	500 mg, 1 dozda PO
	Klaritromisin	15 mg/kg, 2 doz PO, İV	1000 mg, 2 dozda PO
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Seftazidim	150-200 mg/kg 3 dozda İV	6-9 gr, 4-6 dozda İV
	Piperasilin	400 mg/kg 4 dozda İV	12 gr, 4-6 dozda İV
	İmipenem	50-100 mg/kg 4 dozda İV	2-4 gr, 4 dozda İV
	Meropenem	60-120 mg/kg 3 dozda İV	3-6 gr, 3 dozda İV
	Aztreonam	150 mg/kg 3 dozda İV	6 gr, 3 dozda İV
	Tobramisin	10 mg/kg 1-3 dozda İV	9-12 mg/kg, 3 dozda İV
	Amikasin	20-30 mg/kg 3 dozda İV	15 mg/kg, 3 dozda İV
	Siprofloksasin	20-30 mg/kg 12 saatte bir PO, İV	800 mg, 2 dozda İV 1000-1500 mg, 2 dozda PO
	Sefepim	100-150 mg/kg, 2-3 dozda İV	4-6 gr, 2-3 dozda İV
	<i>Burkholderia cepacia</i>	Meropenem	120 mg/kg, 3 dozda İV
Minosiklin**		4 mg/kg; 2 dozda PO, İV	200 mg, 2 dozda PO, İV
Amikasin		20-30 mg/kg 3 dozda İV	15-22.5 mg/kg, 3 dozda İV
Seftazidim		150-200 mg/kg 3 dozda İV	6 gr, 3 dozda İV
Kloramfenikol		60-80 mg/kg 4 dozda İV	60-80 mg/kg, 4 dozda İV
TM/ SMX		10-20 mg/kg trimetopim komponenti 2 dozda PO, İV	8-10 mg/kg, trimetopim komponenti, 2 dozda po, İV
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TM/ SMX	10-20 mg/kg trimetopim komponenti 2 dozda PO, İV	8-10 mg/kg, trimetopim komponenti, 2 dozda po, İV
	Aztreonam	150-250 mg/kg 3 dozda İV	6 gr, 3 dozda İV
	Tikarsilin/klavulanat	200-300 mg/kg, 4-6 dozda İV	12 gr, 4 dozda İV
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	Kloramfenikol	60-80 mg/kg 4 dozda İV	60-80 mg/kg 4 dozda İV
	Minosiklin*	4 mg/kg; 2 dozda PO, İV	200 mg, 2 dozda PO, İV
	Siprofloksasin	20-30 mg/kg 2 dozda PO, İV	800 mg, 2 dozda İV 1000-1500 mg, 2 dozda PO
	TM SMX	8-10 mg/kg trimetopim komponenti 2 dozda PO, İV	8-10 mg/kg, trimetopim komponenti, 2 dozda PO, İV
	İmipenem	50-100 mg/kg 4 dozda İV	2-4 gr, 4 dozda İV
	Meropenem	60-120 mg/kg 3 dozda İV	3-6 gr, 3 dozda İV

*Ülkemizde bulunmamaktadır **8 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz

gerektiğinde küçük yaşlardaki KF'li çocuklar da da kullanılmaktadır ve şimdiye kadarki çalışmalarda büyüyen kıkırdak üzerine olumsuz etkileri gösterilememiştir. Ağır klinik bulgular gösteren pulmoner alevlenmelerin tedavisinde hastanede intravenöz yolla kombine antibiyotik tedavisi tercih edilmelidir. Psödomonas tedavisinde beta laktam grubu antibiyotikler ile aminoglikozidlerin kombinasyonu sıklıkla ilk tercihtir. Dirençli formlarda uygun etkin antibiyotikler kullanılır. Tedavi süresi tablonun ağırlığına göre 2-4 haftadır [1-6,20-24,27].

Burkholderia cepacia Enfeksiyonu

Enfeksiyon tedavisinde meropenemin sıklıkla kloramfenikol, seftazidim, veya aminoglikozidler ile kombinasyonları kullanılır. Tedavide direnç önemli bir sorundur. Dirençli *B.cepacia* enfeksiyonlarında üçlü ilaç rejimi tercih edilir [1,2,20-24,27-29].

Stenotrophomonas maltophilia Enfeksiyonu

Trimethopim-sulfametaksazol; kloramfenikol, minosiklin, siprofloksasin, imipenem veya meropenem kombinasyonları kullanılır [1,2,20-24,27-29].

Achromobacter xylooxidans Enfeksiyonu

Trimethopim-sulfametaksazol, kloramfenikol, minosiklin, siprofloksasin, tikarsilin-klavulanik asit kombinasyonları kullanılabilir [1,2,20-24,27-29].

KF'li hastaların tedavilerinde aminoglikozidlerin tek doz olarak kullanılmalarının etkin olduğu bilinmektedir [29].

Tüberküloz Dışı Mikobakterlerin (NTM) Enfeksiyonları

KF'li hastalarda özellikle erişkinlerde enfeksiyonlara neden olabilir. *Mycobacterium avium kompleks* (MAC) KF'li hastalarda en sık görülen NTM'dir. Daha nadir olarak *M. abscessus* enfeksiyonları görülür Tanıları zordur. Klinik bulgular yanında, balgamda 3 kez NTM üremesi, solunum fonksiyon testlerinde azalma olması, bilgisayarlı tomografilerde yeni bulgular olması ve buna neden olabilecek diğer mikroorganizmaların dışlanması ile tanı konulur [1,24,29]. MAC tedavisinde makrolidler (klaritromisin veya azitromisin), rifampisin ve etambutol ile 3'lü tedavi önerilir. *Mycobacterium abscessus* enfeksiyonu ise iv amikasin, klaritromisin ve karbapenemler (imipenem, meropenem) veya sefoksitin kombine tedavisi ile başlangıçta en az 4 hafta tedavi edilir. Devam tedavisi ise nebulize amikasin, oral klaritromisin ve mikobakterinin duyarlı olduğu bir başka ilaç kombinasyonu şeklinde devam edilir. İntravenöz tedaviye ara ara devam edilmesi gerekebilir (Tablo 3) [1,24,30,31].

Mantar Enfeksiyonları

Bakteriyel etkenlere göre daha nadir görülür. *Aspergillus* KF'li hastaların balgamlarında sık görülmesine

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

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

Tablo 3. Nontüberküloz mikobakterilerin enfeksiyonlarında kullanılacak ilaçlar ve dozları

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

Tablo 4. Mantar enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlar ve dozları

Fungus	Antifungal	Çocuk dozu (günlük)	Erişkin dozu (günlük)
<i>Aspergillus</i>	Itrakonazol	5-10 mg/kg, 1-2 dozda PO	800 mg, 2 dozda po
	Vorikonazol	12 mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv	12 mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv
	Amfoterisin B (Lipozomal)	1-5 mg/kg, tek doz,iv	1-5 mg/kg, tek doz,iv
	Kaspofungin	70 mg/m ² , tek doz iv, ilk gün 50 mg/m ² , tek doz iv, idame	70 mg, tek doz iv, ilk gün, 50mg idame
<i>Candida</i>	Flukonazol	6-12 mg/kg, 1 dozda iv	400 mg,1 dozda iv
	Amfoterisin B (Lipozomal)	1-5 mg/kg, tek doz,iv	1-5 mg/kg, tek doz,iv
	Vorikonazol	12 mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv	12 mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv
	Kaspofungin	70 mg/m ² , tek doz iv, ilk gün 50 mg/m ² , tek doz iv, idame	70 mg, tek doz iv, ilk gün, 50mg idame
<i>Scedosporium apiospermum</i>	Vorikonazol	12 mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv	12mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv

Tablo 5. Viral akciğer enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlar

Virus	Antiviral	Çocuk dozu (günlük)	Erişkin dozu (günlük)
İnfluenza	Oseltamivir	≤15 kg; 60 mg, 2 dozda PO	150 mg, 2 dozda, PO
		16-23 kg; 90 mg; 2 dozda PO	
		24-40 kg;120 mg; 2 dozda PO	
	Zanamivir	>7 yaş; 10 mg, 1-2 dozda inhalasyonla	10 mg, 1-2 dozda inhalasyonla
CMV	Gansiklovir	10 mg/kg, 2 dozda iv	10 mg/kg, 2 dozda iv

karşın genellikle oluşturduğu tablo "Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz" (ABPA) tablosudur. *Aspergillus* oluşturduğu invazif Aspergilloz, Aspergilloma tabloları nadir görülür. Transplantasyon yapılmış ve bağışıklığı baskılayan tedaviler alan hastalarda akciğer enfeksiyonlarına daha sık neden olabilirler. Tedavilerinde tablonun ağırlığına göre oral itrakonazol, intravenöz amphotericin B, varikonazol, kaspofungin kullanılabilir. *Candida* enfeksiyonlarında flukonazole, amfoterisin B, kaspofungin kullanılabilir. *Scedosporium apiospermum* son zamanlarda KF'li hastalarda tanımlanan bir mantardır (Tablo 4) [1,24,31].

Virus Enfeksiyonları

Özellikle küçük yaşlardaki KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenmelere neden olabilirler. KF'li hastalarda viral enfeksiyonlar sağlıklı çocuklara göre daha fazla alt solunum yolu bulgularına neden olurlar [32]. Çoğu zaman destek tedavisi dışında özel bir tedaviye ihtiyaç olmadan geçirilirken, ağır enfeksiyonlarda antiviral tedaviler gerekebilir. Respiratuar sinsityal virus (RSV) ağır enfeksiyonlarında Ribavirin kullanılabilir. Ülkemizde yoktur. RSV'den korunmak için RSV'ye karşı bir monoklonal antikor olan

Palivizumab kullanımını önerenler vardır; ancak bu konuda kanıt dayalı yeterli çalışma yoktur [33]. Solunum yolu viruslarından influenza tipleri ile ağır enfeksiyonlar görülebilir. İnfluenzadan korunma için yıllık grip aşısı önerilmektedir. Ağır influenza enfeksiyonlarında oseltamivir, 7 yaş üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde oseltamivir veya zanamavir kullanılabilir (Tablo 5) [1,24].

Hastalar intravenöz tedavilerinin tümünü veya bir kısmını evde de alabilirler. Bu bir sağlık personelinin evi ziyareti ile yapılabileceği gibi, aile uygunsa eğitim verilerek aile bireyleri tarafından da yapılabilir. Bu tedavi seçeneği ailenin uyumu, sosyo-ekonomik ve eğitim durumu; hastanın ağırlığı ve uyum durumuna göre değerlendirilmelidir [1,34].

Antibiyotik seçimlerinde hastanın daha önceki balgam testleri sonuçları göz önünde tutulur. Ancak *in vitro* testler ile *in vivo* yanıt arasında farklılıklar olabileceği, hastada aynı zamanda birden fazla antibiyotik direnç paterni gösteren mikroorganizma olabileceği, hastanın klinik bulgularında izlenen düzelmenin en önemli parametre olduğu unutulmamalıdır. Birçok antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalar söz konusu olduğunda sinerji testleri ile en uygun kombinasyon seçilebilir [1,2,24,35].

KAYNAKLAR

1. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis, Third edition. Kent, Cystic Fibrosis Trust, 2009.
2. LiPuma JJ, Kotsan MW, Smith A. Unique aspects of cystic fibrosis respiratory infections and their management. Monograph. Dannemiller Memorial Education Foundation and Med Pro Communications, Inc 2003.
3. Heijerman H, Westerman E, Conway S, et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibrosis* 2009; 8: 295-315.
4. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749-67.
5. Döring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: A European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2004; 3: 67-91.
6. Canton R, Cobos N, de Garcia J, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 690-703.
7. Lee TWR. Eradication of early *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis. *Chronic Respiratory Disease* 2009; 6: 99-107.
8. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330-5.
9. Valerius N, Koch CHN, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; 338: 725-6.
10. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 841-9.
11. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005; 26: 458-61.
12. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: 49-54.
13. Treggiari M, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Gibson R, Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 751-6.
14. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonisation in CF patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 523-30.
15. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010; 65: 286-91.
16. Early *Pseudomonas* Infection Control (EPIC) trial. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). <http://www.clinicaltrials.gov>
17. Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 288-92.
18. Treggiari M, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogard G, Gibson RL, Williams J, et al. Early anti-*pseudomonas* acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study. *Contemp Clin Trial* 2009; 30: 256-68.
19. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 7: CD004197.
20. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr* 2006; 148: 259-64.
21. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patients with cystic fibrosis. *Respiratory care* 2009; 54: 769-75.
22. O'Sullivan BP, Flume P. The clinical approach to lung disease in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 505-13.
23. Coutinho HDM, Falcao-Silva VS, Gonçalves GF. Pulmonary bacterial pathogens in cystic fibrosis patients and antibiotic therapy: a tool for the health care workers. *Int Arch Med* 2008; 1: 24.
24. Balfour-Lynn IM, Elborn S. Respiratory disease: infection. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic fibrosis*. 3rd ed. London: Edward Arnold Pub, 2007; 137-57.
25. Solís A, Brown D, Hughes J, Van Saene HK, Heaf DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: an eradication protocol. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 189-95.
26. Garske LA, Kidd TJ, Gan R, et al. Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect* 2004; 56: 208-14.
27. 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.
28. Davies JC, Rubin BK. Emerging and unusual gram-negative infections in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 312-21.
29. Ratjen F, Brockhaus F, Angyalosi G. Aminoglycoside therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a review. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 361-9.
30. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
31. Whittaker LA, Teneback C. Atypical mycobacterial and fungal infections in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 539-46.
32. van Ewijk BE, van der Zaim MM, Wolfs TF, et al. Prevalence and impact of respiratory viral infections in young children with cystic fibrosis: prospective cohort study. *Pediatrics* 2008; 122: 1171-6.
33. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha I, McKoy N. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007743.
34. Balaguer A, Gonzalez de Dios J. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*; 2008; CD001917.
35. Katznelson D. On the complexity of the pulmonary microbiology in cystic fibrosis: thoughts of a clinician. *IMAJ* 2006; 8: 49-52.

KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK KOLONİZASYON TEDAVİSİ VE İNHALE ANTİBİYOTİKLER

ÖNEMLİ NOKTALAR

- *P. aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalar düzenli olarak nebulize antipseudomonal antibiyotikle tedavi edilmelidir.
 - a) Tedavi tobramisin inhalasyon solüsyonu (TİS) ya da nebulize kolistin ile yapılabilir.
 - b) TİS 12 saat arayla 300 mg dozunda nebulizatörle uygulanır. Bu tedavi 28 gün boyunca verilir, ardından 28 gün ilaç kullanılmaz; daha sonra bu şekilde tekrar edilir
 - c) Kolistin, 1 ay-2 yaş arasındaki hastalarda 12 saatte bir 500,000-1 milyon ünite, 2 yaş üstündeki hastalarda 12 saatte bir 1-2 milyon ünite nebulizasyon yoluyla uygulanabilir.
- *P. aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalarda solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve akut pulmoner alevlenmeleri azaltmak amacıyla oral makrolit tedavisi uygulanabilir.
- Enfeksiyon durumundan bağımsız olarak, konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen tüm KF hastalarında da 6 ay süresince oral azitromisin denenebilir.
- Bu amaçlarla kullanılacak oral azitromisinin dozu: 15 kg altındakilere 10 mg/kg, 40 kg altındakilere 250 mg, 40 kg üzerindeki 500 mg tek doz, haftada 3 kez olmalıdır.
- Azitromisin 6 ay altındaki hastalarda kullanılmaz.
- Kronik MRSA kolonizasyonunda uzun süreli oral rifampisin ve fusidik asit kombinasyonu kullanılabilir. Uzun süreli ve tek başına trimetoprim, rifampisin ve fusidik asit uygulanmamalıdır.
- Kronik MRSA kolonizasyonu olup akut alevlenmelerde intravenöz teikoplanin veya vankomisin kullanılabilir.

Kistik fibrozis (KF) hastalarının akciğerlerindeki kronik *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve Metisillin dirençli *S. aureus* (MRSA) kolonizasyonlarının erken ve yoğun antibiyotik tedavisi ile akciğer hasarının azaldığı ve beklenen yaşam süresinin arttığı kesin olarak gösterilmiştir [1,2].

Kronik *P. aeruginosa* Kolonizasyonu Tedavisi

"Kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu" son altı ay içinde ardarda alınan ve aralarında en az bir ay süre bulunan üç kültürde *P. aeruginosa* üremesi olarak tanımla-

nır. KF'li bebeklerde %15-20, çocuklarda %30-40, adolesanlarda %60, yetişkinlerde %80 oranında *P. aeruginosa* ile kronik kolonizasyon gelişir [3]. Beş yaştan önce *P. aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalarda 8-13 yaşları arasında ölüm riski 2 veya 3 kat artmış olarak bildirilmiştir [4]. *P. aeruginosa* ile kronik enfeksiyon pulmoner fonksiyonları ve klinik gidişi kötüleştirir [5]. Kız cinsiyet, annenin düşük eğitim düzeyi, delta F508 mutasyonu, mekonyum ileusu, *P. aeruginosa* ile kolonize olmuş daha büyük yaştaki kistik fibrozisli ile temas, aerosol kullanımı, öncesinde *S. aureus* kolonizasyonu olması *P. aeruginosa*, özellikle de mukoid formunun kolonizasyonunu kolaylaştırıcı olarak bulunmuştur [6-8].

KF'te kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonunda kronik enfeksiyonun supresyonu için aerosolize antibiyotikler kullanılmaktadır. Bu amaçla, inhalasyon yoluyla tobramisin inhalasyon solüsyonu (TİS) ve kolistin kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımı klinik kötüleşme hızını yavaşlatmakta, hastaneye müracatı ve yatışı azaltmakta, klinik skoru ve vücut ağırlığı profilini düzeltmektedir [9-12].

TİS, *P. aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalarda 12 saat arayla 300 mg nebulizatörle uygulanır; pratik nedenlerden dolayı sabah akşam dozları arası kısaltılmak istenirse iki dozun arası en az 6 saat olmalıdır. Bu tedavi 28 gün boyunca verilir, ardından 28 gün ilaç kullanılmaz; daha sonra bu şekilde tekrar edilir [13]. KF'li hastalarda 20 hafta süreyle TİS kullanımı plasebo ile karşılaştırıldığında FEV₁'de TİS ile %10 artış olurken, plaseboda FEV₁ artışı %2 olarak bulunmuştur. Bir çalışmada, TİS ile hastaneye yatış %26, damardan antibiyotik tedavi ihtiyacı da %36 daha az olmuştur [10]. 13-17 yaşları arasında hafif orta akciğer hastalığı olan 128 hastada 24 hafta TİS kullanıp 74 hafta ilaç almadan izlenen hastaların FEV₁'de %14.3'lük düzelmeye gözlenmiştir [12].

Kolistin Pseudomonas'a karşı idame tedavisinde sık kullanılan diğer bir nebulize antibiyotiktir [13]. Ancak iyi planlanmış çalışmalar olmadığından birçok ülkede kolistin ruhsatı yoktur. Kolistin, 1 ay-2 yaş arasındaki hastalarda 500,000-1 milyon ünite 12 saatte bir, 2 yaş üstündeki hastalarda 1-2 milyon ünite 12 saatte bir nebulizasyon yoluyla önerilmektedir. 1 milyon ünite kolistin 2cc serum fizyolojik ile, 2 milyon ünite kolistin ise 4cc serum fizyolojik ile sulandırılır. Bronkospazm riski olduğu için ilacın ilk dozları hastanede verilmelidir ve öncesinde ve

sonrasında solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Fiyatının TİS'a göre çok daha ucuz olması, yan etkinin daha az olması, yaş sınırlaması olmaması (1 aydan büyüklerde kullanılabilmesi) ve direnç gelişimi olmaması nedeniyle daha avantajlı görülmektedir [14]. Kronik pseudomonas kolonizasyonu olan 40 KF hastasının 29'unda kolistin 1 milyon ünite 2 hafta kullanıldığında plasebo ile karşılaştırılmasında klinik skorda düzelmeye ve FVC'de daha az düşüş gözlenmiştir [15].

Günde iki kez 300 mg TİS ile 1 milyon ünite kolistin kullanımının karşılaştırıldığı İngiltere'de yapılan bir çalışmada, her iki tedavinin balgamda bakteri miktarını belirgin azalttığı ve FEV₁'i sırasıyla %6.7 ve %0.37 artırdığı gösterilmiştir [16]. Bu çalışmada yeni *S. maltophilia* ve *Burkholderia cepacia kompleks* saptanmamış, bakteriyel dirençte artış görülmemiştir. Yapılan bir Cochrane çalışmasında TİS ve kolistin birbirine üstünlüğü saptanmamıştır [17]. Bu çalışmada nebülize antibiyotiklerin akciğer fonksiyonlarını düzelttiği ve akut pulmoner alevlenme sıklığını azalttığı belirlenmiştir; ayrıca klinik olarak önemli bir yan etki saptanmamıştır.

1989'da Copenhag KF merkezi, kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonunu kontrol etmek amacıyla her 3 ayda bir 2 hafta boyunca elektif intravenöz antibiyotik rejimi uygulamaya başlamışlar ve faydalı olduğunu belirtmişlerdir [18]. Aynı merkezden yapılan başka bir çalışmada, kronik kolonizasyon tedavisinde her üç ayda bir solunum bulguları olmaksızın düzenli intravenöz beta laktam uygulanmış ve sadece akut pulmoner alevlenme süresince antibiyotik alanlarla yılda 3-4 kez intravenöz antibiyotik alanlar karşılaştırıldığında, yılda 3-4 kez düzenli antibiyotik tedavisi alanlarda progresif akciğer hasarının daha az olduğu görülmüştür [19]. Bu tedavi, sadece bu sıklıkta antibiyotik ihtiyacı olan hastalarda klinik stabiliteyi sağlamak için önerilmektedir. Diğer hastalarda böbrek fonksiyonları ve iştih gibi toksik etkiler ve bakteriyel direnç riski göz önünde bulunarak karar verilmelidir.

Makrolitler

Kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonunda bir diğer tedavi yöntemi de makrolitlerdir. Makrolitler ilk olarak Japonya'da diffüz panbronşiolitte denenmiş, mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır. Makrolitlerin hastaların immun cevabını düznediği gösterilmiştir [19,20]. Makrolit antibiyotiklerin *P. aeruginosa*'ya karşı bakterisidal ve bakteristatik özelliği bildirilmemiştir. Ancak antiinflamatuvar ve "quorum sensing"i (hücreler arası iletişim) kısıtlayarak *P. aeruginosa*'nın patojenitesini ve biyofilm oluşumunu sınırlama özellikleri mevcuttur. Makrolitlerin antipseudomonas antimikrobiyal ajanlar ile kombine edilmesi sinerjik etki yaratmaktadır [21].

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 makrolit tedavisi uygulanabilir. Bu amaçla azitromisin 6 ay süreyle uygulanır. Azitromisinin

dozu: 15 kg altındakilere 10 mg/kg, 40 kg altındakilere 250 mg, 40 kg üzerinelere 500 mg tek doz, haftada 3 kez olmalıdır. Azitromisin 6 ay altındaki hastalarda kullanılmaz [13,22].

Kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan 185 KF hastasına azitromisin ve plasebo verildiğinde 5 ay sonra azitromisin alan grupta, hastaların FVC'leri düzelmiş, FEV₁ tedavisi sırasında yükselip daha sonra başlangıç değerine dönmüştür. Aynı şekilde azitromisin alan hastalar kilo almış ve pulmoner alevlenme sıklıklarında azalma gözlenmiştir [23]. Equi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [24], 8-18 yaş arası 41 çocuğa, 6 ay süreyle azitromisin (40 kg altındaki hastalara 250 mg, 40 kg üstündeki hastalara 500 mg) ve 6 ay plasebo karşılaştırmalı olarak verildiğinde ve azitromisin aldıkları dönemde FEV₁'lerinde düzelmeye olmuş fakat balgam bakteri sayısı, inflamatuvar markırları, egzersiz toleransında değişiklik görülmemiştir. Jaffe ve arkadaşları [24], *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan 7 KF'li çocukta 3 ay azitromisin vererek tedavi sonrası FEV₁ ve FVC'de belirgin artış saptamışlardır [25,26]. Clement ve arkadaşları da [26], 82 hastadan 40'ına azitromisin haftada 3 gün, 42'sine ise plasebo 12 ay süre ile verildiğinde 19'unun *P. aeruginosa* ile kolonize olduğu ve tedavi sonucunda *P. aeruginosa* ile enfekte olmadan bile azitromisin tedavisinin akciğer hastalığı üzerine pozitif etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Saiman ve arkadaşlarının çalışmalarında [27], 185 kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonlu KF hastada 40 kg altındakiler 250 mg, 40 kg üzerinelere 500 mg azitromisin haftada 3 gün almışlar ve FEV₁'de belirgin artış, pulmoner alevlenme sıklığında azalma, ortalama 0,7 kg'lık kilo alışı gözlenmiştir. Yine bu hastalarda balgam mikroorganizma sayısında, iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Kronik *S. aureus* Kolonizasyonu Tedavisi

Kronik *S. aureus* kolonizasyonu ile ilgili olarak uzun süreli antibiyotik tedavisi denenmiş fakat *P. aeruginosa* ortaya çıkma hızını artırdığı için rutin olarak kullanılması tavsiye edilmemiştir [6].

Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) kronik kolonizasyonu da KF'li hastaların yaşam süresinin uzaması ile karşılaşılan problemlerden biri olmaktadır. Son olarak Amerika KF Derneği verilerinde KF'li çocuk ve erişkinlerde sıklığı %6 olarak bildirilmiştir [28].

Yedi yetişkin kronik MRSA kolonizasyonu olan hastada 50 kg'nın altına 450 mg, 50kg üstü 600mg/gün rifampisin, 250-500mg sodyum fusidat 6 ay süreyle verilerek, tedavi sonrası 6 ayda MRSA üremediği gösterilmiş ve kronik kolonizasyonda denenebileceği düşünülmüştür [29]. Başka çalışmada, 4mg/kg/gün nebülize vankomisin 4 gün süreyle serum fizyolojik ile sulandırıp verilmesi etkili bulunmuştur. Öncesinde salbutamol verilmesi bronko-konstriksiyonu önler [30].

El yıkama, MRSA taşıyıcılığını azaltmaktadır. Orafaringeal taşıyıcılarda ise %2 vankomisin pastil veya jel günde 4 kez alındığında eradikasyonda etkilidir. Cilt taşıyıcılarında ise %4 klorheksidin banyo köpükleri gün

aşırı kullanımda etkilidir Gastrointestinal taşıyıcılarda oral vankomisin yüksek doz (40mg/kg/gün) uygulaması etkili bulunmuştur [31].

Belfast KF merkezinden yapılan bir çalışmada, tedavinin başlangıcında hastaların yatak örtüleri, havlu ve dış fırçaları tedavi öncesi değiştirilmiş, hijyen kurallarına tedavi boyunca uyulmuş, ayrıca nebulizatör parçaları da değiştirilmiştir. Sonrasında topikal %2 mupirocin 5 gün süreyle buruna, fucidik asit 50mg/kg/gün ve rifampisin 20-40mg/kg/gün 5 gün süreyle uygulanmış aynı anda klorheksidinle el yıkaması yapılmış ve bu şekilde eradikasyon yapıldıktan sonra solunum yolu ve diğer kültürler tekrarlanıp üreme tesbit edilirse bu 5 günlük protokol tekrarlanmıştır. Eğer MRSA devam ederse intravenöz teikoplanin 10-15mg/kg gün 12 saatte bir 3 kez verildikten sonra 10-15mg/kg/gün günde tek doz 9-13 gün verilmiş ve sürüntülerde tekrarlar sa üçüncü basamak tedavi tekrarlanmıştır. Bu tedavi ile çocuklarda iyi sonuçlar alınmıştır [32].

Yapılan bir çalışmada MRSA ilişkili pulmoner alevlenmede linezolid 10mg/kg/doz intravenöz olarak 3 dozda verildiğinde hastalar klinik olarak düzelmiş ancak hastaların solunum yolu sekresyonlarından MRSA'yı eradike etmek mümkün olmamıştır, bu nedenle daha yüksek dozlara ihtiyaç olabileceği düşünülmüştür [33].

Yeni inhale antibiyotikler

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

Kuru toz inhaler tobramisin, TİS'a alternatif olarak geliştirilmiştir. Kuru toz inhaler tobramisin kapsülü 28 mg tobramisin içerir ve günde 4 kez kullanımı önerilir. Uygulama süresi TİS'a göre çok kısadır ve 3 dakikanın altındadır [34]. Newhouse ve arkadaşlarının [34] çalışmasında kuru doz inhaler tobramisin akciğerde depolanması %34 iken TİS'un %5 bulunmuştur. Ayrıca kuru toz inhalerin uygulaması 2 dakikanın altında vakit alırken, TİS'un uygulama süresi 20 dakikadır. Kuru toz inhaler tobramisin de aynı TİS gibi 28 gün uygulanıp 28 gün ara verilmektedir.

Faz iki çalışmaları ile güvenli olduğu gösterilmiş diğer bir kronik Pseudomonas enfeksiyonuna yönelik inhale antibiyotik de aztreonamdır. Bir çalışmada, 75 mg inhaler aztreonam lizin kronik Pseudomonas kolonizasyonunda 28 gün kullanıp, 28 gün ara verilerek 3 kür kullanıldığında FEV₁'de düzelleme gözlenmiştir [35]. Diğer bir çalışmada, orta ve ağır akciğer hastalığı olan ve son dönemde antipseudomonal antibiyotik ve azitromisin tedavisi almayan hastalarda 75 mg aztreonam lizin 3 kür (28 gün kullanıp, 28 gün ara vererek) kullanıldığında akciğer fonksiyonlarında belirgin düzelleme gözlenmiştir [36].

Liposomal amikasin de kronik pseudomonas enfeksiyonunda etkin bulunmuş ve faz 2 çalışmasında 280 ve 560

mg olarak 28 gün boyunca güvenli olarak kullanılmıştır [37-39].

KAYNAKLAR

- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
- Tiddens HAWM, Devadason SG. Delivery of therapy to the cystic fibrosis lung. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. Hodder Arnold Ltd: Great Britain, 2007; 185-98.
- Li Z, Kosorok MR, Farrel PM, et al. Longitudinal development of mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2005; 293: 581-8.
- 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.
- Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in Pseudomonas aeruginosa pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1209-23.
- Ratjen F, Comes G, Paul K, et al. Effect of continuous anti-staphylococcal therapy on the rate of Pseudomonas aeruginosa acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 13-6.
- Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2002; 140: 299-305.
- West SE, Zeng L, Lee BL, et al. Respiratory infections with Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA* 2002; 287: 2958-67.
- Szaff M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa infection. *Acta Pediatr Scand* 1983; 72: 651-57.
- Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1740-6.
- Qoittner AL, Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 269-76.
- Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 55-63.
- Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis, Third edition. Kent, Cystic fibrosis Trust, 2009.
- Katz SL, Ho SL, Coates AL. Nebulizer choice for inhaled colistin treatment in cystic fibrosis. *Chest* 2001; 119: 250-5.
- Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patient with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection. *J Antimicrobiol Chemother* 1987; 9: 831-8.
- Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658-64.
- Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD001021.
- Frederiksen B, Lannig S, Koch C, Hoiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients:

- results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 153-8.
19. Koyama H, Geddes DM. Erythromycin and diffuse panbronchiolitis. *Thorax* 1997; 52: 915-8.
 20. Labro MT. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J Antimicrob Chemoter* 1998; 41: 37-46.
 21. Peckam DG. Macrolide antibiotics and cystic fibrosis. *Thorax* 2002; 57: 189-90.
 22. 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: 957-69.
 23. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameter in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57: 212-6.
 24. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis : a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 28:978-84.
 25. Jaffé A, Francis J, Rosenthal M, Bush A. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1998; 351: 420.
 26. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial *Thorax* 2006; 61: 895-902.
 27. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749-56.
 28. Cystic fibrosis foundation patient registry annual data report. 2000. Bethesda; September 2001.
 29. Garske LA, Kidd TJ, Gan R, et al. Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect* 2004; 56: 208-14.
 30. Piercy EA, Barbaro D, Luby JP, Mackowiak PA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1989; 33: 128-30.
 31. Solis A, Brown D, Hughes J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 36: 189-95.
 32. Macfarlane M, Leavy A, McCaughan J, et al. Successful dekolonization of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis using a three-step protocol. *J Hosp Infection* 2007; 65: 232-6.
 33. Santos RP, Prestidge CB, Brown ME, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44: 148-54.
 34. Newhouse MT, Hirst PH, Duddu SP, et al. Inhalation of a dry powder tobramycin PulmoSphere formulation in healthy volunteers. *Chest.* 2003; 124: 360-6.
 35. Elborn JS, Henig NR. Optimal airway antimicrobial therapy for cystic fibrosis: the role of inhaled aztreonam lysine. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11: 1373-85.
 36. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest* 2009; 135: 1223-32.
 37. Meers P, Neville M, Malinin V, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 859-68.
 38. Okusanya OO, Bhavnani SM, Hammel J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of liposomal amikacin for inhalation in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2009; 53: 3847-54.
 39. Dupont, Minic P, Fustic S, et al. A randomized placebo-controlled study of nebulized liposomal amikacin (Arikace™) in the treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Cystic Fibrosis* 2008; S26: 102.

KİSTİK FİBROZİSTE ANTİBİYOTİKLERİN GENEL KULLANIM İLKELERİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Kistik fibroziste (KF) antibiyotik tedavisinin amaçları belirli bir mikroorganizma ile enfeksiyonu önlemek, enfeksiyonun erken aşamasında mikroorganizmaları ortadan kaldırmak, akciğerde akut alevlenmeyi tedavi etmek ve hava yollarında kronik olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılamaktır.
- Antibiyotik tedavisi genellikle solunum yolu kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın kültür ve antibiyotik duyarlılığı sonuçlarına dayanılarak verilir.
- *Pseudomonas aeruginosa* ile olan akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde direnç gelişimini azaltmak ve bakterileri öldürmede sinerjistik etkiyi sağlamak amacıyla genellikle iki antipsödomonal antibiyotik kullanılır.
- KF'te antibiyotikler oral, İV ya da inhalasyonla verilebilir.
- Hastalar İV tedavilerinin tümünü veya bir kısmını evde de alabilirler.
- KF'li hastaların balgamlarında yeterli yükseklikte tedavi dozlarına ulaşmak için oral ya da İV antibiyotiklerin genellikle yüksek dozlarda verilmesi gereklidir.
- Tedavi süresi, hafif pulmoner alevlenmede en az 10 gün, daha ağır olanlarda ise en az iki hafta olmalıdır.

Antibiyotikler kistik fibrozis (KF) akciğer hastalığının tedavisinde temel dayanaktır. Tedavinin ana amacı, alt havayollarını mümkün olduğu kadar enfeksiyonsuz hale getirmek olmalıdır [1]. KF'te antibiyotikler dört genel endikasyonla verilirler [2]:

- Belirli bir mikroorganizma ile enfeksiyonu önlemek
- Enfeksiyonun erken aşamasında mikroorganizmaları ortadan kaldırmak
- Akciğerde akut alevlenmeyi tedavi etmek
- Havayollarında kronik olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılamak

Antibiyotik seçimi

- KF'te, akut alevlenme ve kronik kolonizasyonda antibiyotik tedavisi genellikle balgam kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın kültür ve antibiyotik duyarlılığı sonuçlarına dayanılarak verilir [3,4].

- Pseudomonasla olan akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde genellikle iki antipsödomonal antibiyotik kullanılır, bunun nedeni direnç gelişimini azaltmak ve bakterileri öldürmede sinerjistik etkiyi sağlamaktır [5,6].
- Hangi antibiyotiklerin kombine edilmesi gerektiğine balgam kültürlerindeki duyarlılık testlerine dayanarak karar verilmelidir. Mikroorganizma dirençli olduğunda ampirik seçim yapılmalıdır [6]. Antibiyotik dirençleri coğrafik bölgelere göre değişmektedir. Aslında antibiyotik rejimlerini doğrudan karşılaştıran çalışmalar çok az sayıdadır, ancak aradaki farkların pek fazla olmadığı düşünülmektedir [7].
- Bazen kullanılması gereken antibiyotiklerin spektrumları çok dar olduğundan verilecek antibiyotiklere karar verebilmek için iki veya daha fazla sayıda antibiyotik ile sinerji testlerinin yapılması gerekebilir. Bu testler maalesef ülkemizde yapılmamaktadır. *In vitro* sinerji testleri yapılarak seçilen antibiyotiklerin, ampirik olarak yapılan kombinasyonlara üstünlüğü saptanmamıştır.
- Çoğu merkezlerde mikroorganizmaların kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre tedavi kararları verilmesine rağmen, bazı merkezler bu uygulamaları yapmanın yararsız olduğunu ve böyle seçilen tedavilerin, ampirik olarak verilen tobramisin ve seftazidim kombinasyonuna üstünlüğü olmadığı görüşündedirler [6,8,9]. Ancak kombinasyon tedavisi, tobramisin, veya bir sefalosporin ya da bir semisentetik penisilin gibi tek antibiyotik ile yapılan tedavilerden daha üstündür.
- Bütün anti-pseudomonal antibiyotiklere dirençli enfeksiyonu olan kişilerdeki akut alevlenmelerin tedavisi ile semptomlar, akciğer fonksiyonları ve inflamasyon göstergelerinde iyileşmeler saptanmaktadır; bu da antibiyotiklerin bakterileri öldürmekten farklı bazı etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir [9,10].
- Antibiyotik seçerken karbapenem ve bir β -laktam kombinasyonundaki gibi antagonizm olmamasına dikkat edilmelidir [1].

Alerji ve duyarsızlaştırma

KF'li kişilerde antibiyotiklere karşı allerji çok sıktır. Bunun mekanizması belli değildir, çoğu klasik erken tip anafilaktik reaksiyon değildir [11]. En sık ürtiker görülür. Penisilin halkası taşıyan piperasilin gibi antibiyotiklerle

reaksiyonlar, özellikle ilaç ateşi çok sıktır. Aminoglikozidler, makrolitler ve kolomisin ile allerjik reaksiyon nadirdir. Hastaların ömrü ve antibiyotik kullanımı uzadıkça bazılarında çoğul antibiyotik direnci gelişmekte, duyarsızlaştırma yapılmaktadır [11].

Ev tedavisi

Hastalar intravenöz (İV) tedavilerinin tümünü veya bir kısmını evde de alabilirler. Bu bir sağlık personelinin evi ziyareti ile yapılabileceği gibi, aile uygunsa eğitim verilerek aile bireyleri tarafından da yapılabilir. Bu uygulamaya yönelmenin çeşitli nedenleri vardır [12-15]:

- Bu uygulama ile hastaların sosyal hayatları daha az kesintiye uğramakta, okul ve iş devamsızlıkları azalmaktadır.
- Enfeksiyon kapma riskleri azalmaktadır.
- Evde İV uygulama yapılan hastaların yaşam kalitelerinin daha iyi olmaktadır.
- Gece uykuları daha kaliteli hale gelmektedir.
- Hastalığı kötü seyreden kişilerin aileleri daha çok zorlanmakta ve bu tip tedaviler onlara kısmen kolaylık sağlamaktadır.
- Bu uygulamalar ile yatak işgali olmaması ve İV antibiyotik maliyetlerinin de düşürülmesi nedeniyle sağlık ve sosyal güvenlik kurumları da avantajlı hale gelmektedir.

Ancak çok çeşitli sorunları olan bu hastalara sunulan bakımın sadece bir parçası antibiyotiklerdir ve evde tedavi edilecek hastalar diğer ihtiyaçları da göz önüne alınarak dikkatlice seçilmelidirler. Ailelerin göğüs fizyoterapisi, oral ve inhale ilaçların verilmesi gibi bazı uygulamaları öğrenmesi, diyetle dikkat etmeleri gereklidir; bu sayede çocuklar mümkün olduğu kadar normal kaliteli bir hayat yaşamaları mümkündür [16].

İnhale antibiyotik tedavisi

- Alt havayollarında kronik bakteriyel enfeksiyon, KF'li hastaların çoğunda hayatın çok erken dönemlerinden beri mevcuttur. Erken ve yoğun antibiyotik tedavisi ile akciğer hasarının azaltılabileceği ve beklenen yaşam süresinin arttığı kesin olarak gösterilmiştir [17].
- İlaçların doğrudan akciğer içine verilmesi ile epiteli döşeyen sıvının vasıfları düzelir, balgamın kalınlığı azalır ve enfeksiyon ya da inflamasyonun düzelmesine yardımcı olur.
- Antibiyotikler inhalasyonla verildiğinde ekspirasyon çıkışına bir filtre takılması ve nefesten verilen antibiyotiğin çevreye bulaşması önlenmelidir [17].
- Kronik *Pseudomonas* enfeksiyonu olan hastalarda inhale tobramisin ile intermitan idame tedavisi yararlı bulunmuş ve akciğer fonksiyonları, atakların sıklığı ve hayat kalitesinde daha iyiye gidiş saptanmıştır [18-20]. Ayrıca, nebulize tobramisin, yeni kazanılmış *Pseudomonas* enfeksiyonlarının ortadan kaldırılmasında da kullanılmaktadır [21,22].
- Nebulizer seçiminde verilmesi planlanan ilacın üreticisinin önerilerine göre hareket edilmelidir. Tobramisin'in nebulizasyonu için Pari LC Plus nebulizer® ile birlikte

Pulmo-Aid® ya da benzeri bir kompresör kullanılmalıdır [17].

- Kolomisin de *Pseudomonas*'a karşı idame tedavisinde sık kullanılan diğer bir nebulize antibiyotiktir [23,24]. Teknik olarak belirli aletlerle nebulize edilebilir [25]. Ancak iyi planlanmış çalışmalar olmadığından birçok ülkede kolomisinin ruhsatı yoktur.

Oral Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotikler, inhalasyon yoluna alternatif olarak akciğere gastrointestinal yoldan verilebilir. Oral yolun avantajları ve dezavantajları vardır [17]:

Oral yolun avantajları:

- Akciğerde iyi havalanmayan, ancak kan dolaşımı iyi olan bölgeleri hedeflemesi.
- Kolay olması.
- Nebulizasyon kadar zaman almamasıdır.

Oral yolun dezavantajları:

- Gastrointestinal yan etkilerinin olması
- KF hastalarında ilaç absorpsiyonunun değişken olması ve absorpsiyon hızının genellikle daha yavaş olması.
- Oral ilaçların kesin olarak yemekten önce ya da yemekten sonra alınması gereği vardır. Bu durum KF tedavisini daha karmaşık hale getirmekte ve oral ilaçların alınma saatleri sıklıkla hatalı olmaktadır.
- Oral yoldan verildiğinde ilacın sistemik etkileri, akciğerlere inhalasyon yolu ile verilmesine nazaran çok daha fazla olmaktadır. Bu nedenle oral yoldan yan etki gelişme riski daha fazladır.
- Sıvı haldeki birçok ilacın tadının kötü olması, özellikle küçük çocuklarda verilme güçlüklerine neden olmaktadır.

Birçok antibiyotik için oral yoldan verilecek antibiyotik dozları, lokal orofaringeal ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle intravenöz yoldan verilen dozlara nazaran çok daha düşüktür. KF'lu hastaların balgamlarında yeterli yükseklikte tedavi dozlarına ulaşmak için sıklıkla yüksek dozlarda oral antibiyotikler vermek gereklidir. Bu özellikle sulfometoksazol gibi klirensi hızlanmış ilaçlar için önemlidir [26,27].

Oral yoldan verilen antibiyotikler ağız ve barsak mikrobiyolojisi üzerine çok etkilidir. Hastalarda ishal ve ağız boşluğunda *Candida* enfeksiyonları gelişmektedir.

Antibiyotiklerin, etkili olması gereken organlarda, etken mikroorganizmanın minimal inhibitör konsantrasyonunun (MIC) altında olması, antibiyotik direnci gelişmesine neden olabilir. KF'da MIC değerlerinin üzerine çıkabilecek yeterli konsantrasyonlara ulaşabilecek oral antibiyotik dozlarının ne olması gerektiği bilinmemektedir. Siprofloksasin ve azitromisinin biyolojik yararlarının bozulmuş olduğu bilinmektedir [28,29]. Antibiyotiklerin tam tersine, oral yoldan verilen antibiyotiklerle akciğerdeki mikroorganizmalar kökten yok edilemezler [5].

İntravenöz Antibiyotik Tedavisi

KF'li hastalara akciğerlerdeki alevlenmelerin tedavisi sırasında intravenöz antibiyotikler verilmesi gerekmektedir.

İntravenöz antibiyotiklerin farmakokinetiği

- KF'li hastalarda optimal antibiyotik tedavisi, birçok ilacın vücuttan atılmasındaki değişiklikler nedeniyle karmaşık hale gelmektedir. Ancak, bu konuda yapılan çalışmalarda kontrol gruplarının olmaması nedeniyle KF'teki farmakokinetik özellikleri tam anlamak mümkün değildir [30]. KF'lilerde artık kesinleşmiş olan en önemli iki özellik, KF olmayanlara nazaran dağılım hacminin (Vd) daha büyük olması ve antibiyotiklerin çoğunun klirensinin daha hızlı olmasıdır [31,32].
- İlaçların dağılım hacminde görülen bu değişiklik, KF'li hastaların başta yağ dokularının azalmasına bağlı olarak vücut yapılarında meydana gelen değişimlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle çocuklarda ilaç dozları kilo başına hesap edildiği için vücut yapısındaki değişimler göz önüne alındığında normal kişilere göre çok daha yüksek doz verilmelidir.
- KF'li hastalarda ilaç atılımı da hızlanmıştır. KF'te gelişmesi muhtemel karaciğer fonksiyon bozukluğuna rağmen, özellikle 15 yaş üzerindeki kişilerde karaciğerde metabolize olan birçok antibiyotik atılım hızı artmıştır. Bunun nedenleri çeşitlidir: sitokrom P-450 (CYP) sistem isoforları 1A2 ve 2C8 güçlenmiş, glukuronil transferaz, N-asetiltransferaz ve sulfotransferaz aktiviteleri artmıştır. Ayrıca birçok ilacın böbrekten atılımı da KF'da hızlanmaktadır. Çocuklara genellikle ilacın doz aralığının en üst sınırından, erişkinlere ise normalde önerilen dozun 2-3 katı verilir. Verilen antibiyotik dozu ne olursa olsun, antimikrobiyal etkinliğini ve güvenilirliğini çok yakın izleyerek ilaç emniyetini sağlamak gerekir.
- KF'li hastalarda balgamın miktarı, yapışkan yapısı ve bakteri yoğunluğu çok sayıda antibiyotik biyoaktivitesini bozmaktadır. Antibiyotik tedavisi planlarken, sistemik dozlar yükseltirken ve aerosol ilaçların verilmesi ile topikal tedavi kararı verilirken bu özellikler gözönüne alınmalıdır.
- Aminoglikozidler ayrı bir poblemdir, çünkü bu antibiyotiklerle bakteri öldürmeyi ve uzamış postantibiyotik etkiyi sağlamak için zirve değerlere ulaşmak gerekir [33]. Aminoglikozitler günde 3 kez verilmektedir, ancak günde 1 kez verme ile de aynı etki alınabilmektedir [34,35]. Özellikle çocuklarda günde bir kez tobramisin uygulaması ile böbrek toksisitesinde kısıtlı ve kısa süreli yarar saptanmıştır [35]. Aminoglikozitler ile tedavinin sık tekrar edilmesi, vestibuler sinir ve böbrek toksisitesine neden olabileceği için iştme testleri ve böbrek fonksiyonları sık tekrar edilmelidir.

İntravenöz antibiyotik tedavisi yolları

- Bu tedaviler çoğunlukla kısa bir periferik kateterden verilir. Periferik kateterlerin kalma süresi birkaç gündür ve flebit komplikasyonu sıktır. Bu nedenle İV tedavi için daha uzun ömürlü olan orta hat kateterleri ve periferden sokulan santral kateterler ("peripherally inserted central catheter") (PICC) kullanılır.
- Orta hat kateterleri antekubital bölgeden sokulur ve ucu koltukaltı bölgesinde bulunur. Vücut sıvıları ile

temas ettiğinde yumuşayan ve genişleyen bir biyolojik maddeden yapılmışlardır. Daha uzun süre kalabilmektedir ve flebit gelişmesi ihtimali daha azdır. Kateterin dıştan kırılması, omuz ağrısı, flebit, kateter tıkanması, kaza ile yer değiştirme, sokulma yerinde iritasyon ve maya enfeksiyonu gibi komplikasyonlara neden olabilir [17].

- PICC, çoğunlukla antekubital venden sokulurlar, ucu süperior vena kava veya sağ atrium içindedir. Nadir komplikasyonları kanama, tendon veya sinir hasarı, kardiyak aritmiler, göğüs ağrısı, kateterin yanlış yere yerleşmesi, kateter embolsi ve çıkarmadaki güçlüğüdür [36,37].
- Hastalığın ağırlık derecesi arttıkça daha sık İV tedaviler gerekmektedir. Periferden sık sık iv tedaviler verilmesi ile periferik venlerde tıkanmalar olur ve artık tedavi verilemeyecek hale gelebilir. O zaman, total olarak yerleştirilebilen venöz ulaşım aleti ("totally implantable venous access device") (TIVAD) takılabilir. Bu kateterler göğüs ön duvarında değişik bölgelere yerleştirilebilir, kalma süresi uzadıkça vakaların üçte birinde değişik komplikasyonlar görülmektedir; bunların arasında en sık görülen trombozdur [38,39].

Tedavi süresi

Semptomların düzelmesi, 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 [40]. Yaşı büyük ve hastalığı ciddi derecede ağır hastalarda solunum fonksiyonlarının mümkün olduğu kadar düzelebilmesi için daha uzun sürelerle tedavi edilmelidirler. KF olmayan hastaların tersine, tedavinin amacı mikrobun kökten yok edilmesi olamamalıdır. Vakaların çoğunda ne kadar uzun süre tedavi verilirse verilsin enfeksiyonun kökünün kazanması mümkün değildir.

KF'li Hastalarda Sık Kullanılan Bazı Antibiyotiklerin Yan Etkileri [41-44]

Beta laktam antibiyotikler

KF'li hastalarda pseudomonas etkinliğinin daha iyi olması nedeni penisilin grubundan en sık kullanılan piperasilin-tazobaktam iken üçüncü kuşak sefalosporinlerden en sık kullanılan seftazimidir.

Piperasilin-tazobaktam: Gastrointestinal yan etkiler ve cilt döküntüsü >%1 sıklıkta gözlenmektedir. Daha seyrek olarak süperenfeksiyonlar, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, aşırı duyarlılık reaksiyonu, baş ağrısı, tromboflebit, karaciğer enzimlerinde artış gelişebilir. Bakır-redüksiyon metodu kullanılan idrarda glikoz incelemesinde, hatalı pozitif reaksiyon meydana getirebilir.

Seftazimid: Döküntü, karaciğer enzimlerinde yükselme, idrarda yalancı redüktan madde pozitifliği, Coombs pozitifliğine neden olabilir. Penisilin alerjisi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca aztreonam ile çapraz reaksiyo-

nu olan tek betalaktam antibiyotik olması açısından dikkatli kullanılmalıdır. Renal yetersizlikte doz ayarı yapılmalıdır.

Monobaktam Grubu

Aztreonam: Ciddi yan etki oldukça nadirdir. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, diyare, enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar, döküntü, karaciğer enzimlerinde geçici yükselmelerdir. Aztreonamla tedavide penisilinler ve sefalosporinlerle çapraz alerjik reaksiyon gelişmesi riski çok düşüktür. Bu nedenle seftazidim hariç beta laktam alerjisi olanlarda aztreonam kullanılabilir.

Karbapenem Grubu

Bu grupta yer alan ilaçlardan KF'li hastalarda meropenem ve imipenem grubu antibiyotikler kullanılmaktadır.

İmipenem: Hızlı infüzyonu bulantı ve kusmaya yol açabilmesi nedeni ile 30 dakikanın üzerinde yavaş infüzyon şeklinde kullanılmalıdır. Kaşıntı, ürtiker, hipotansiyon, karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir. İmipenem yüksek dozlarda, renal yetmezliği olan hastalarda, sinir sistemi patolojisi olan hastalarda ve gansiklovir ile birlikte kullanımı sırasında daha sık olmak üzere konvülsiyona neden olabilir.

Meropenem: Meropenem hızlı verilebilir ve nörotoksik değildir. Diyare, döküntü, oral monilyaz, glossit, enjeksiyon yerinde ağrı ve iritasyon görülebilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme, hiperbilirubinemi, lökopeni nadiren gelişebilir.

Glikopeptit Antibiyotikler

Vankomisin ve teikoplanin: Vankomisin İV olarak hızlı infüze edilmesi, histamin deşarjına bağlı yüz, boyun ve göğüste kızarıklığa ("red man" sendromu), hipotansiyon ve şoka neden olabilir. Altmış dakikadan uzun sürede verilmelidir. Vankomisin aminoglikozitlerle beraber kullanılması ototoksikite ve nefrotoksikite riskini arttırır. Vakaların %4-5 kadarında hipersensitiviteye bağlı makülopapüler veya eritem tarzında döküntü gelişebilir. İlacın kullanımı sırasında reversibl lökopeni, trombositopeni görülebilir. Etkinliği açısından serum düzeyi takibi önerilir. Toksikite ile ilaç düzeyi arasında korelasyon yoktur. Kararlı düzeye ulaştıktan sonra pik düzeyi için 60 dakika sonra, çukur düzey için ilaç dozundan 30 dakika önce örnek alınması gerekmektedir. Terapötik pik düzeyi 25-40 mg/L, çukur düzeyi 5-10 mg/L olarak önerilmektedir.

Aminoglikozitler

Aminoglikozid grubu antibiyotikler sinerjistik etki oluşması ve direnç gelişiminin önlenmesi için beta laktam grubu ve karbapenem grubu ile kombine olarak kullanılmaktadırlar. Antipseudomonal etkinliğinin en fazla olması nedeni ile en sık kullanılanı tobramisinidir.

Tobramisin: Nöromuskuler hastalığı olanlarda, anestezi veya nöromuskuler bloker alanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Ototoksikite, nefrotoksikite ve myelotoksikiteye

neden olabilir. Nadiren ciddi alerjik ve dermatolojik reaksiyonlara sebep olabilir. Renal yetersizlikte doz ayarı yapılması gereklidir. Serum tepe ve çukur düzeyi izlemi önemlidir. Pik düzeyi için kararlı düzeye ulaştıktan sonra (t1/2x5) İV enjeksiyonda 30-60 dakika sonra, çukur düzey için ilaç dozundan 30 dakika önce örnek alınması gerekmektedir. Terapötik pik düzeyi pulmoner enfeksiyonlar, nötropeni, ağır sepsis gibi durumlarda 8-10 mg/L, çukur düzeyi <2 mg/L olarak önerilmektedir.

Makrolitler

Makrolitler arasında KF'li hastalarda en sık kullanılan antibiyotik azitromisindir. Gastrointestinal rahatsızlık, karaciğer enzimlerinde artma, kolestatik sarılık daha çok eritromisin tedavisi sırasında görülmek ile birlikte azitromisine bağlı olarak da nadiren görülebilir. Magnezyum ve aliminyum içeren antasidler emilimlerini bozar. Azitromisinin diğer makrolit grubu antibiyotiklere göre ilaç etkileşimi daha azdır.

Florokinolonlar

Siprofloksasin: Gastrointestinal yan etkiler, baş ağrısı, huzursuzluk ve döküntü sık olarak görülen yan etkilerdendir. Konvülsiyon, böbrek yetersizliği, hepatotoksikite, alerjik reaksiyonlar ve fotosensitivite de bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde kondrotoksikite gösterilmekle birlikte insanlarda kanıtlanmamıştır. Tendinit ve tendon rüptürü tedavi esnasında veya sonrasında görülebilen nadir yan etkilerdir. Kinolonlar antiasitler, sükralfat ve diğer iki değerlikli tuzlar ile şelat oluşturabilmeleri nedeni ile emilimleri bozulduğundan 2- 4 saat ara ile alınmaları önemlidir. Sitokrom P 450 enzim sistemini inhibe etmesi nedeni ile varfarin, teofilin ve siklosporin toksisitesine neden olabilmektedir.

Tetrasiklin Grubu

Minosiklin: Gastrointestinal yan etkileri, deri döküntüleri, fotosensitivite, böbrek fonksiyon bozukluğu ve kafa içi basınç artışı sendromu görülebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, otoimmün hepatit, vestibüler fonksiyon bozukluğu (%30-90) daha nadir de olsa gelişebilir. Diş gelişiminin bozulması nedeni ile 8 yaş altında kullanılmaması önerilmektedir. Absorbsiyonu süt ürünleri, demir, kalsiyum ve magnezyum içeren antiasitlerle ve simetidinle azalır.

Amfenikoller

Kloramfenikol: En önemli yan etkileri doza bağlı olarak gelişen anemi, lökopeni ve trombositopeni ve dozla ilişkisiz idiosenkrazik bir reaksiyon olan aplastik anemidir. Gri bebek sendromu, Herxheimer reaksiyonu, başağrısı, konfüzyon, optik nörit ve periferik nörit görülebilir.

Linkozamid Grubu

Klindamisin: En önemli yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkileridir. Pseudomembranöz enterokolite neden olabilir.

Polimiksinler

Kolistin: Sistemik yüksek doz kullanımına bağlı olarak genellikle geçici olan nefrotoksisite ve nörotoksisite, denge bozukluğu ve görme sorunları, kas zayıflığı gelişebilmektedir. İnhalasyon tedavisi bronkospazm gelişebilmekte ve bu durum inhale beta 2- agonist kullanımı ile önlenilebilmektedir.

Oksazolidinon Grubu

Linezolid: En sık dilde renk değişikliği, tat alma bozukluğu, bulantı, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler görülür. Tedavisi kesmeyi gerektirecek düzeyde baş ağrısı bildirilmiştir. Linezolidin reverzible monoamin oksidaz (MAO) inhibisyonu yapması nedeni ile serotonin geri alım inhibisyonu yapan ilaçlar, trisiklik antidepresanlar, trazodon ile kullanımı serotonin sendromuna neden olur. Adrenerjik ajanların veya yüksek miktarda tiramin içeren yiyecekler ile kullanımı sırasında hipertansiyon gelişebilmektedir. Karaciğer enzimlerinde, CPK amilaz düzeyinde yükselme görülebilir. Anemi, lökopeni, trombositopeni 2 haftanın üzerindeki kullanımlarda görülebilir. Kan sayımı izlenmelidir. Bütün formları ışıktan korunmalıdır.

Sülfonamid Grubu

Trimetoprim Sulfametoksazol: İki ay altında kullanımı önerilmez. Megaloblastik anemi, glikoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda hemolitik anemi, kristalüri, glossit karaciğer ve böbrek bozuklukları, gastrointestinal rahatsızlık, döküntü, Stevens Johnson sendromu ve yenidoğanlarda kernikterus tablosu görülebilecek yan etkilerdir.

KAYNAKLAR

1. Balfour- Lynn IM, Elborn JS. Respiratory Disease infection. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic Fibrosis. 3rd ed. (Third edition). Great Britain: Hodder Arnold Ltd, 2007; 137-57.
2. 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; 871-87.
3. Rosenfeld M. Serum and lower respiratory tract tobramycin concentrations produced by inhaled tobramycin. *Pediatr Pulmonol* 1999; 19: 106-7.
4. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr* 2006; 148: 259-64.
5. 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.
6. 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.
7. Blumer JL, Saiman L, Kotsan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2336-46.
8. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of

cystic fibrosis associated with multi-resistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 463-71.

9. Fowleraker JE, Laughton CR, Brown DF, Bilton D. Phenotypic variability of *Pseudomonas aeruginosa* in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. *Antimicrob Chemother* 2005; 55: 921-7.
10. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658-64.
11. Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in CF. *Thorax* 2005; 60: 517-20.
12. Bramwell E, Harvey H. Care of cystic fibrosis in the community. *Commun Nurs* 1998; 3: 16-7.
13. Thornton J Elliott RA, Tully MP, et al. Clinical and economic choices in the treatment of respiratory infections in cystic fibrosis: comparing hospital and homecare. *J Cyst fibros* 2005; 4: 239-47.
14. Strandvik B, Hjelte L, Malmberg AS, Widen B. Home intravenous antibiotic treatment of patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1992; 81: 340-4.
15. Kuzemko JA. Home treatment of pulmonary infection in cystic fibrosis. *Chest* 1998; 94: 162s-6s.
16. Agent P, Madge S. Cystic fibrosis center care. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic Fibrosis. 3rd ed. Great Britain: Hodder Arnold Ltd, 2007; 387-97.
17. Tiddens HAWM, Devadason SG. Delivery of therapy to the cystic fibrosis lung. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic Fibrosis. 3rd ed. Great Britain: Hodder Arnold Ltd, 2007; 185-98.
18. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1740-6.
19. Qoittner AL, Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 269-76.
20. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 55-63.
21. Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 983-4.
22. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 841-9.
23. Littlewood JM, Miller MG, Chonheim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 1: 865.
24. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patient with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrobiyal Chemother* 1987; 9: 831-8.
25. Katz SL, Ho SL, Coates AL. Nebulizer choice for inhaled colistin treatment in cystic fibrosis. *Chest* 2001; 119: 250-5.
26. Rey E, Treluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 313-29.
27. Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharm Word Sci* 1998; 20: 149-60.
28. Beringer P, Huynh KM, Kriengkauykiat J, et al. Absolute bioavailability and intracellular pharmacokinetics of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 5013-7.
29. Christensson BA, Nilsson-Ehle I, Ljungberg B, et al. Increased oral bioavailability of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2512-7.

30. Neely MN, Reed MD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic basis of optimal antibiotic therapy. In: SS, Pickering LK, Prober CG; eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2008; 1404-15.
31. De Groot R, Smith A. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis: differences and clinical significance. Clin Pharmacokinet 1987; 13: 228-53.
32. Prandota J. Drug disposition in cystic fibrosis: progress in understanding pathophysiology and pharmacokinetics. Pediatr Infect DisJ 1987; 6: 1111-26.
33. Tan HK, Mulheran M, Knox AJ, Smith Ar. Aminoglycoside prescribing and surveillance in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 819-23.
34. Bates RD, Nahata MC, Jones JW, et al. Pharmacokinetics and safety of tobramycin after once-daily administration in patients with cystic fibrosis. Chest 1997; 112: 1208-13.
35. Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P, et al. Once versus three times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of CF. The TOPIC study: A randomised controlled trial. Lancet 2005; 365: 573-8.
36. Thiagarajan RR, Ramamorthy C, Gettmann T, Bratton SL. Survey of the use of peripherally inserted central venous catheters in children. Pediatrics 1997; 99: E4.
37. Miall LS, Das A, Brownlee KG, Conway SP. Peripherally inserted central catheters in children with cystic fibrosis: eight cases of difficult removal. J Infus Nurs 2001; 24: 297-300.
38. Aitken ML, Tonelli MR. Complications of indwelling catheters in cystic fibrosis: a 10 year review. Chest 2000; 118: 1598-602.
39. Barker M, Thoenes D, Dohmen H, et al. Prevalence of thrombophilia and catheter-related thrombosis in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2005; 39: 156-61.
40. 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; 118-23.
41. Döring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. J Cystic Fibrosis 2004; 3: 67-91.
42. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 57-71.
43. Katzung GB. Basic and Clinical Pharmacology. 10 th edition. Mc Graw Hill Companies, 2007; 725-69.
44. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe- Taş Kitabevi, 2005; 167-240.

KİSTİK FİBROZİSTE İNHALASYON TEDAVİSİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'te inhalasyon tedavisi nebulizerler, ölçülü doz inhalerler ve kuru toz inhalerler ile verilebilir.
- İlaçların çoğu nebulizerler ile verilir; en sık kullanılanlar ultrasonik ve jet nebulizerlerdir.
- İlaçları hangi yolla verileceği, ilaca ve hastanın özelliklerine göre karar verilmelidir.
- İnhalasyon yöntemi konusunda personel ve hasta çok iyi eğitilmelidir.

Kistik fibroziste (KF) en sık tutulan ve mortaliteye en çok neden olan organ akciğerler olduğu için, en önemli tedavi, solunum sistemine yönelik tedavi yöntemleridir. İnhaler tedavide amaç daha az miktarda ilacı en kısa sürede, doğrudan solunum yollarına vermektir [1-4]. KF'te inhaler tedavi, solunum yolu obstrüksiyonunun düzeltilmesi, mukus klirensinin düzenlenmesi, bronşial ağacın mikrobiyal yükünün azaltılması ve kronik Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonunda antibiyotik tedavisi amacı ile kullanılmaktadır.

İlaçlar çocuklara inhalasyon yolu ile üç şekilde verilebilir [4,5]:

- Nebülizerler
- Ölçülü doz inhalerler
- Kuru toz inhalerler

Nebülizer Tedavi

Nebülizer tedavisinde amaç, ilacın solunabilen partiküller şeklinde, çok kısa bir sürede akciğerlere ulaştırmaktır. KF'te uygulanan inhaler tedavinin büyük bir çoğunluğu nebulizer ile yapılmaktadır [1].

Nebülizerler sıvı haldeki ilacı ince partiküller haline getirip bir maske veya ağızlık yardımıyla solunum yollarına ulaşmasını sağlar [1,6]. Nebülizasyon tedavisinin en önemli avantajları, ilaç sistemik dolaşıma verilmediği için, ilacın dozunun daha düşük, yan etkilerinin daha az, etkinliğinin başlama süresinin daha kısa ve tedavi edici indekslerinin yüksek olmasıdır [1-6].

Nebülizer tipleri

KF'te ultrasonik ve jet olmak üzere iki tip nebulizer kullanılmaktadır [1]:

Ultrasonik Nebülizer: Yüksek frekanslı ses dalgaları oluşturarak kristal üzerindeki sıvının aerosol haline gelme-

sini sağlar. Elektrikle ve sessiz çalışır. Kısa sürede fazla miktarda sıvıyı nebülize edebilirler. Sıklıkla solunum yollarının nemlendirilmesi, hipertonic salin verilerek kuru sekresyonların hidrasyonu ve öksürüğün uyarılması, mekanik ventilatörde solunan havanın nemlendirilmesi amacıyla kullanılır. Dezavantajı ise pahalı ve zor taşınır olmasıdır [2,4,7-10].

Jet Nebülizer: Oksijen basıncı ya da kompresör aracılığı ile sıvı haldeki ilacın aerosol haline gelmesini sağlayan jet nebulizerlerin farklı tipleri vardır [2,4,7-10].

Kullanılacak ilaca göre nebulizer tipi belirlenmelidir. Bronkodilatör ilaçlar her iki nebulizerle verilebilir. Tobramisin ve Dornaz alfa ilaçlarının etkinliği için sadece jet tipi nebulizer kullanılmalıdır [4,7-10].

İdeal nebulizerin özellikleri:

- Yüksek ilaç çıkışı olmalı
- Nebülizasyon zamanı kısa ve solunabilir, partikül oranı fazla olmalı
- Sağlam olup kolay kurulabilmeli
- Kolay temizlenmeli ve taşınmalı
- İlacına uygun olmalıdır [1,4,8-10].

Nebülizer tedavisinin etkinliğini belirleyen cihaza, ilaca ve hastaya bağlı faktörler:

- Cihaza bağlı faktörler: Nebülizerler yüksek şarjlı olduğunda daha etkili çalışır. Nebülizasyon süresi, nebulizerin tipine, komprese gazın akım hızına ve nebulizer şarjına bağlıdır. Bu durumlar olumsuz olduğunda nebulizasyon süresi uzayacak, hasta uyumunda zorlanacaktır. Aerosolün damlacık boyutu nebulizerin tipine bağlıdır (ideal damlacık boyutu 5 mikron olmalıdır) [1,7].
- İlaça bağlı faktörler: Viskozitesi yüksek olan antibiyotik, steroid gibi ilaçlar daha uzun sürede nebülize olur. Nebülizasyon sırasında, buharlaşma nedeniyle, nebulizerdeki ilacın yoğunluğu artarak süreyi uzatır. Ayrıca kullanılacak ilaçlar vücut ısısına yakın sıcaklıkta olmalıdır [1].
- Hasta ile ilgili faktörler: Hastalar nebulizer kullanımı konusunda eğitilmelidir. Maske aracılı nebulizasyon sırasında ağızdan nefes alınmalıdır. Burundan nefes alıp verme partiküllerin burunda tutulmasına neden olarak etkinliği azaltır [1,7]. Yüksek inspiratuar akım hızlarında ilaç partikülleri büyük hava yolunda tutula-

caktır. Yavaş ve derin solunum ve inspirasyon sonunda soluğun tutulması partiküllerin alt solunum yollarında tutulumunu arttırmaktadır. Bu nedenle hastaların normal soluk alıp vermeleri gereklidir.

Nebülizasyon uygulama prensipleri

- İlaçlar aç karnına veya yemekten iki saat sonra verilmeli ve hasta oturur pozisyonda olmalıdır.
- Maske veya ağızlık kullanımında ilaç yanıtları aynıdır. Hastayla yeterli iletişim kurulabiliyorsa, üç yaşından büyük çocuklarda ağızlık kullanımı tercih edilmelidir. Ağızlık, ilacın üst solunum yollarında depolanmasını azaltır. Maske kullanımında ilacın bir kısmı yüze çöker ve ilaç çevreye daha çok yayılır. Bu nedenle özellikle antibiyotikler ve steroidlerin kullanımında ağızlık tercih edilmeli, yaşa uygun maske ve ağızlık kullanılmalıdır. İlaç kaçağını önlemek için maskeler yüze sıkıca oturtulmalıdır. Maskenin yüzden bir cm uzaklaştırılması solunan ilaç dozunu %50, iki cm uzakta oluşu %80 oranında azaltmaktadır.
- Nebülizasyon süresi, hava akım hızına (6-8lt/dk), ilacın ve nebülizerin özelliklerine göre değişir. İdeal nebülizasyon süresi 5-10 dakikadır. Haznedeki ilaç bittikten sonra nebülizasyon sonlandırılmalıdır.
- Nebülizerin etkili çalışması için haznedeki ideal ilaç miktarı 2.5-4 ml' dir. İlaç 2.5 ml'den az ise ilacın serum fizyolojik ile sulandırılması gereklidir.
- Boğazda oluşabilecek tahriş ve öksürüğü, antibiyotik ve steroidlerin ağızda oluşturabileceği mantar enfeksiyonlarını engellemek amacı ile işlem sonrası ağız çalkalanmalı ve yüz yıkanmalıdır. Maske ile yapılan uygulamalarda gözlerin de korunması önemlidir.
- Birden fazla ilaç uygulamalarında ilaç uyumu gözetilmelidir, örneğin salbutamol ve steroidler aynı hazneye koyulup verilebilir.
- Hasta farklı ilaçları alacaksa sıralama şöyle olmalıdır: ilk olarak bronkodilatör, sonra mukolitik verilir. Mukolitik sonrasında fizyoterapi yapıp solunum yolları temizlenir, inhale steroid verilir ve en son olarak inhale antibiyotik uygulanır.
- Antibiyotik nebülizasyonu sırasında çevreye antibiyotik bulaşı ve direnç gelişimi engellemek amacıyla ayrı bir odada ve hasta tek başına iken uygulanmalıdır. İlaç bitiminde oda havalandırılmalıdır.
- Nebülizasyon işleminde kullanılan maske veya ağızlık her hasta için (kardeşler dahil) ayrı olmalıdır. Ayrıca salbutamol kullanımından sonra hastaların inhale antibiyotik kullanmaları gerekiyorsa ilaç haznesi değiştirilip sonra kullanmaları gereklidir.
- Kullanılan ağızlık veya maskeler üç ayda bir değiştirilmelidir.

KF'li hasta ve ailesi nebülizer kullanımı konusunda eğitildikten sonra, uygulama sağlık personeli gözetiminde yaptırılarak denetlenmelidir. Cihazın arızası durumunda başvurulacak kişi ve/veya kurumların adres ve telefon numaraları mutlaka ailede bulunmalıdır [1].

Nebülizer bakımı

Nebülizer temizliği aileye anlatılmalıdır. Bakteri üremesini engellemek için cihaz kurutulmalıdır. Kullanılan haznenin dibinde biriken ilaç artıklarının püskürtme deliklerini tıkamasını engellemek amacı ile her kullanım sonrası temizlenmelidir. Cihazın temizliği için tüm nebülizer parçaları 5 dakika boyunca sıcak çeşme suyu (yaklaşık 40 derece) ve bulaşık deterjanı ile temizlenmeli ve sonrasında bol sıcak su ile durulanmalıdır. Kullanılan malzemeler dezenfeksiyon için suda kaynatılmalı ya da bulaşık makinesinde en az 50 derecede yarım saat yıkanmalıdır [11-14].

Nebülizasyon hakkında personel ve hasta çok iyi eğitilmeli, hastaya aletin kullanımı çok iyi anlatılmalıdır. İlaçların kullanımı, dozları, sıklıkları, cihazın bakımı, cihaz bozulduğunda yapılacaklar, gidebileceği yerler söylenip gerektiğinde ulaşabileceği telefon numaraları verilmelidir. Ayrıca hasta her kontrole geldiğinde ilacını nasıl kullandığı sorgulanıp aksi giden bir şey varsa düzeltilmelidir.

Ölçülü Doz İnhaler (ÖDİ)

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

Ara cihazlar büyük ya da küçük hacimli olabilir. Büyük hacimli ara cihazlar valf sistemi ile çalışır. Valf inspirasyonda açılıp, ekspirasyonda kapanır. Küçük hacimli olanlarda valf yerine diyafram vardır. Beş yaşından büyük çocuklar ucunda maske olmayan büyük ya da küçük hacimli cihazları rahatlıkla kullanabilir. İlaç çalkalandıktan sonra ara cihaza dik bir şekilde takılır, çocuğun yüzüne yerleştirilir ve cihazın içine bir doz sıkılır. Çocuk yavaş ve derin bir inspiryum ile ilacı içine çekmeli, bu sırada ağızdan nefes almalı ve daha sonra yavaş bir ekspiryum yapmalı, cihazı yüz ya da ağızdan ayırmadan derin nefes alıp verme işlemini 5-10 kez yaptıktan sonra işlemi bitirmelidir. Eğer birden fazla doz alması gerekiyorsa, her doz için aynı manevrayı tekrarlaması gerekir. Cihazın içine her seferde bir doz ilaç sıkılmalıdır.

Beş yaşından küçük çocuklar küçük tip ve ucunda maske olan ara cihazları daha iyi kullanırlar. Maske çocuğun yüzüne burnunu ve ağzını kapatacak şekilde sıkıca yerleştirilmelidir. Bu işlem sırasında çocuğun ağlaması intrabronşiyal depolanmayı belirgin olarak azaltır. Ara cihazlar kullanım sonrası haftada bir kez suyla yıkanıp temizlenmelidir. Cihazın çepere ve aerosol partikülü arasındaki elektrostatik etkileşim ilacın yarılanma ömrünü etkilemektedir. İlk defa kullanılan ya da yeni yıkanmış bir cihazın içine 1-2 doz ilaç sıkılarak cihazın çeperinde ilaç birikimi azaltılır [5,6,14,15].

Kuru Toz İnhaler (KTİ)

ÖDİ'lerden farklı olarak itici gaz içermezler. Her bir doz sabit miktarda ilaç içerir. Turbuhaler, diskhaler, dis-

kus, easyhaler ve aerolizer şeklindeki KTİ'ler ülkemizde de yaygın olarak kullanılmaktadır. İntrapulmoner depolanma için önce dışarı nefes verip sonra derin ve hızlı bir inspiriyum şarttır. Altı yaşından küçük çocuklar ve yaşı büyük olmasına rağmen solunum eforu yetersiz olan çocuklar, KTİ kullanamazlar. İntrapulmoner depolanma en fazla KTİ ilaçlarla oluşmaktadır [5,6,14,15].

KAYNAKLAR

1. Ratjen F. Aerosol therapy in cystic fibrosis: Weighing the evidence. *Pediatr Pulmonol* 2008; 55: 99-121.
2. British Thoracic Society Nebulizer Project Group. Summary of nebuliser guidelines for ward and community staff. *Thorax* 1997; 52: 18-9.
3. Hagerman JK, Hancock KE, Klepser ME. Aerosolised antibiotics: a critical appraisal of their use. *Expert Opin Drug Deliv* 2006; 3: 71-86.
4. Sly PD, LeSouef PN. Inhaled therapy in paediatrics. *J Paediatr Child Health* 1991; 27: 7- 10.
5. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 28-31.
6. Pedersen S. Delivery systems in children. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ; eds. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 1915-29.
7. Melani AS. Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician. *Acta Biomed* 2007; 78: 233-45.
8. Muers MF. Overview of nebulizer treatment. *Thorax* 1997; 52: 25-30.
9. Brand PL. Key issues in inhalation therapy in children. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 27-32.
10. Dolovich MB, MacIntyre NR, Andersen PJ, et al. Consensus statement: aerosols and delivery devices; American Association for Respiratory Care. *Respir Care* 2000; 45: 589-93.
11. Allan J, Cunniffe JG, Edwards C, et al. Nebulizer decontamination. *J Hosp Infect*. 2005; 59: 72-4.
12. Borsje P, de Jongste JC, Mouton JW, et al. Aerosol therapy in cystic fibrosis: a survey of 54 CF centers. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 30: 368-76.
13. Cole CH. Special problems in aerosol delivery: neonatal and pediatric considerations. *Respir Care* 2000; 45: 646-51.
14. Geller DE. Choosing a nebulizer for cystic fibrosis applications. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3: 414-9.
15. Geller DE. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. *Respir Care* 2005; 50: 1313-21.

KİSTİK FİBROZİSTE MUKOLİTİK TEDAVİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- 6 yaş ve üzerinde olan, asemptomatik veya hafif hastalığı olan KF hastalarında dornaz alfanın uzun süreli kullanımı önerilir.
- 6 yaş ve üzerindeki orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında, solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi ve alevlenmelerin önlenmesi için dornaz alfanın kronik kullanımı önerilir.
- Dornaz alfanın, balgam viskozitesini azalttığı, hatta erken dönemde başlanmasının, hastaların beslenme durumlarını düzelterek solunum fonksiyonlarını düzelttiği ve akut pulmoner alevlenme sayılarını azalttığı için, hafif, orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında kullanılması önerilir.
- Dornaz alfa tedavisi ile FEV₁'de hızlı düzelmeyen yanı sıra solunum fonksiyonlarında kötüleşme hızının azaldığı gösterilmiştir.
- Öncesinde bronkodilatör verilerek HS inhalasyon tedavisi, KF hastalarında ucuz, etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir.
- Kullanımı solunum fonksiyonlarında orta dereceli bir etki ve akut alevlenmelerde azalma ortaya çıkartmaktadır. %7'lik HS tedavisinin, %3'lük HS'e göre daha az yan etkisi olduğu ve daha etkili olduğu bilinmektedir, ancak piyasada bu formu bulunmamaktadır.
- Ağır akciğer hastalığı olan hastalarda, bronkopazm riski ve ağır hastalıkta etkisiz olduğu gösterildiği için çok dikkatli kullanılmalıdır.

Kistik fibroziste (KF) kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) proteininin işlev bozukluğu nedeniyle solunum yollarında perisilyer yüzey sıvısı miktarında azalma ve elektrolit içeriğinde değişiklikler görülür. Elektrolit transportundaki bozukluklar solunum yolları mukusunun sıvı içeriğinin azalmasına ve viskozitesinin artmasına neden olur. Buna bağlı olarak solunum yolları enfeksiyon ve enflamasyona açık hale gelir. Nötrofillerin bu bölgede toplanması ve parçalanması sonrasında deoksiribonükleik asit (DNA) ve filamantöz aktin (F-aktin) düzeyinde artış meydana gelir. DNA ve F-aktin solunum yollarında kopolimerize olarak balgamın sert bir yapıya sahip olmasına neden olurlar [1]. Ayrıca balgam içeriğinin artmış lipid ve immünglobulin M düzeyleri mukosilyer klirensi azaltır. Tüm bu değişikliklerin etkisiyle mukus yapışkanlığı artarak

solunum yollarında birikmeye başlar. Enfeksiyon ve enflamasyon döngüsüne bağlı olarak solunum yolları harabiyeti ve bronşektazi meydana gelir [2].

KF hastalarının balgam yapısı, diğer kronik supuratif akciğer hastalıklarının balgamından daha farklıdır; çünkü KF hastalarının balgamlarında özellikle DNA ve F-aktin bol miktarda bulunur, münis içerikleri daha azdır. Bu nedenle, münis yapısını bozmayı hedef alan maddeler KF akciğer hastalığının tedavisinde etkili olmayabilir [1]. KF'te etkinliği kanıtlanmış iki tür mukolitik vardır; bunlar dornaz alfa ve hipertonic salindir. N-asetilsistein, gelsolin, timozin beta4, mannitol gibi diğer mukolitik ajanların, KF'te etkili olduklarına dair veri olmadığı için kullanımları önerilmemektedir [3-5].

DORNAZ ALFA (REKOMBİMAN İNSAN DNaz)

Dornaz alfa (Rekombinan insan DNaz), human DNaz I enziminin rekombinant formudur, bu nedenle "rekombinant human DNAz" (rhDNaz) olarak da adlandırılır. Bu ilaç, KF hastalarının mukusundaki nekroza uğramış nötrofillerden açığa çıkan çok miktardaki serbest DNA'yı yıkamak ve böylece solunum yolu sekresyonlarının viskoelastisitesini azaltmak, mukusun klirensini artırmak ve solunum yolu enfeksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltmak yoluyla akciğer fonksiyonlarını korumak ya da iyileştirmek amacıyla geliştirilmiştir [4].

Kullanım şekli ve dozu

Dornaz alfa, aerosol şeklinde olup 2.5 ml içinde 2.5 mg etken madde bulunan berrak, renksiz bir solüsyondur. Buzdolabında saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Günlük dozu 2.5 mg'dır ve sadece özel jet nebulizatörlerle kullanılmalıdır (Örneğin, Hudson T Updraft II® veya Marquest Acorn II® nebulizatörü ve Pulmo-Aide® kompresör; Pari LC Jet Plus® nebulizatör ve Pari inhaler boy® kompresör; eFlow® ve I-Neb®, vb) [6]. Ultrasonik nebulizatörler frajil enzimleri yıkabileceği ve dolayısıyla ilacın etkinliğini azaltabileceği için kullanılmamalıdır [4].

Dornaz alfanın günde bir kez, tercihen öğleden sonra ve fizyoterapiden bir saat önce uygulanması önerilir [7]. Ancak yapılan bir çalışmada dornaz alfanın fizyoterapiden önce veya sonra uygulanması arasında akciğer fonksiyonları üzerindeki etkinliği açısından bir fark bulunmamıştır [8]. Yine çocuklarda yapılan başka bir çalış-

mada gece yatmadan önce ve sabah kalktıktan sonra dornaz alfa uygulanması arasında gece öksürüğü miktarında ve oksijen saturasyonu düzeyi açısından değişiklik olmadığı gösterilmiştir [9]. Diğer bir araştırmada dornaz alfanın hergün kullanılmasıyla gūnaşırı kullanılması arasında etki açısından fark bulunamamıştır [10].

Yan etkiler

Sık görülen yan etkiler ses kısıklığı, farenjit, larenjit, döküntü, göğüs ağrısı ve konjonktivitir. Daha nadiren öksürükte artış, dispne, pnömotoraks, hemoptizi, rinit ve sinüzit, flu sendromu, hipoksi ve kilo kaybı bildirilmiştir. Çalışmalarda allerjik cevap ya da anti DNaz antikorları oluşumu gösterilmemiştir [4].

Hafif hastalıkta dornaz alfa

Dornaz alfanın hafif akciğer hastalığında (FEV₁ %70-89) etkili olduğu ve hastaların solunum fonksiyonlarında orta derecede bir düzelme yaptığı gösterilmiştir. Quan ve arkadaşları [11], plasebo kontrollü olarak yaptıkları çalışmada, hafif hastalığı olan ve yaşları 6-10 yaşları arasında olan 239 KF hastasına 96 hafta boyunca dornaz alfa verdiklerinde, FEV₁'de %3.2 artış olduğunu ve pulmoner alevlenmelerde %34 azalma olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak, 6 yaş ve üzerinde olan, asemptomatik veya hafif hastalığı olan KF hastalarında dornaz alfanın uzun süreli kullanımı önerilir [12].

Orta ve ağır hastalıkta dornaz alfa

Dornaz alfanın ağır akciğer hastalığı olan (FEV₁ < %40) KF hastalarında etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Orta (FEV₁ %40-69) ve ağır hastalıkta dornaz alfa kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bunların 5 tanesi ilacın 12-96 hafta gibi uzun süreli etkilerini incelemiştir [13-15]. Kısa süreli kullanımda hastaların FEV₁'lerinde belirgin düzelme olduğu görülmüştür. Plasebo ile karşılaştırıldığında, dornaz alfa ile 6-14 gün süren tedavi ile FEV₁ %11.2-15.4 oranında artmıştır [16-19]. Uzun süreli tedavi ile de solunum fonksiyonlarında düzelme gösterilmiştir; plasebo kontrollü olarak yapılan bir çalışmada 24 haftalık tedavi sonunda %FEV₁'de %5.8 [14], diğer bir çalışmada ise 12 haftalık tedavi ile FEV₁'de %7.3 artış görülmüştür [15]. Ağır akciğer hastalığı olan 320 hastada 12 haftalık dornaz alfa tedavisi ile FEV₁'de %7.3 oranında iyileşme görülmüştür.

Dornaz alfanın pulmoner alevlenmeler üzerine etkisine bakıldığında, bir çalışmada dornaz alfa ile tedavi edilen grupta plaseboya göre daha az hastaneye yattıkları ve daha az gün antibiyotik ihtiyaçları olduğu gösterilmiştir [14].

Yapılan Cochrane çalışmasında, KF'te iki yıla kadar dornaz alfa kullanımının FEV₁'i belirgin şekilde düzelttiği ve pulmoner alevlenme riskini azalttığı görülmüştür [20].

Sonuçta, 6 yaş ve üzerindeki orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında, solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi ve alevlenmelerin önlenmesi için dornaz alfanın kronik kullanımı önerilir [12].

Literatürde bazı hastaların dornaz alfadan fayda görmedikleri bildirilmiştir [21-23]. Yapılan bir *in vitro* çalışmada [24], dornaz alfaya cevap vermeyen bir grup hastada cevap verenlere göre balgamlarında daha düşük miktarda magnezyum içerdikleri ve balgama magnezyum eklendikten sonra balgamlarının dornaz alfa ile balgam viskozitesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu çalışmanın sonucunda dornaz alfanın etkisiz olduğu düşünülen hastalarda magnezyum verilmesinin faydalı olabileceği öne sürülmüştür.

Dornaz alfanın 5 yaş altındaki çocuklarda ve hatta, çok küçük bebeklerde bile kullanımının güvenli ve iyi tolere edildiği ve bu nedenle bir yaş sınırı olmadığını ileri süren çalışmalar vardır [25-28]. Yapılan bir çalışmada yaşları 3 ay ile 10 yaş arasında değişen KF hastalarına 2 hafta boyunca dornaz alfa verildiğinde, küçük bebeklerde de aynı büyük çocuklarda olduğu gibi ilacın etkili bir şekilde alt solunum yollarına ulaştığı ve güvenli olduğu gösterilmiştir [27].

Son zamanlarda, dornaz alfanın alt solunum yollarında inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir [29]. Bunun nedeni bilinmemektedir. Dornaz alfanın direkt bir antiinflamatuar etkisi yoktur, ancak mukusun ekspektorasyonunu hızlandırdığı ve böylece nötrofillerin ve nötrofillerden açığa çıkan DNA'nın klirensini artırabileceği bilinmektedir. Bir çalışmada dornaz alfanın BAL sıvısında DNA yükünü azalttığı ve bunun da alt solunum yollarındaki sekresyonların klirensini artırmada pozitif bir etkisi olabileceği gösterilmiştir [30].

Balgamdaki DNA'nın çok belirgin visköz bir polianyon olduğu için tobramisin gibi aminoglikozid antibiyotiklerin etkinliğini azalttığı bilinmektedir. Dornaz alfanın bir diğer faydası da, DNA miktarını azaltarak aminoglikozid antibiyotiklerin etkinliğini artırmasıdır [4].

Yapılan bir kohort çalışmasında, KF hastalarına 9 yaştan önce dornaz alfa kullanımının başlanmasının solunum fonksiyonlarının ve beslenme durumlarının düzelmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [31].

Sonuç olarak, dornaz alfanın, balgam viskozitesini azalttığı, hatta erken dönemde başlanmasının, hastaların beslenme durumlarını düzelterek solunum fonksiyonlarını düzelttiği ve akut pulmoner alevlenme sayılarını azalttığı için, hafif, orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında kullanılması önerilir [28, 31]. Dornaz alfa tedavisi ile FEV₁'de hızlı düzelmenin yanısıra solunum fonksiyonlarında kötüleşme hızının azaldığı gösterilmiştir [32].

HİPERTONİK SALİN

Hipertonik salin (HS), solunum yolu yüzey sıvının hidrasyonunu artırarak mukosilier klirensi artırması amacıyla geliştirilmiştir. Sadece balgam indüksiyonu için %3'lük [5], fizyoterapiye yardımcı olarak ise %6-7'lik salin kullanılır. Günde 2 kez 4-5 ml/doz kullanılır [12]. Uygulandıktan sonra fizyoterapi yapılmalıdır. Bronkokonstrüksiyona yol açabileceği için, birçok merkezde, HS öncesi hastalara rutin olarak bronkodilatör verilmesi önerilmektedir [33].

İlk defa HS kullanacak hastalara, ilk doz mutlaka hastanede verilmeli, verilme öncesi ve sonrasında spirometri yapılmalıdır. FEV₁'de kabul edilebilir geçici düşüş genellikle %15 olarak kabul edilmektedir [33].

HS ile yapılan tüm çalışmalara bakıldığında, HS'in, özellikle tedavi öncesi bronkodilatör kullanıldığında, genellikle iyi tolere edildiği, en sık görülen yan etkinin öksürük ya da bronkospazm olduğu ve bunun da çok az hastada klinik olarak önemli olduğu görülmektedir [12].

Cochrane derlemesinde, kısa süreli klinik çalışmalarda, nebulize HS tedavisinin, kontrollere göre, mukosilyer klirensi artırdığı ve solunum fonksiyonlarında düzelme meydana geldiği belirtilmiştir. Ancak, dornaz alfa ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, 3 aylık tedavi sonrası, solunum fonksiyonlarını düzeltmede, HS dornaz alfaya göre daha az etkili bulunmuştur [34].

ABD KF Derneği, 6 yaş ve üzeri KF hastalarında, orta dereceli etkileri nedeniyle, solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve ekzaserbasyonları azaltmak için HS'in kronik kullanımını önermektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 4-7 yaşındaki KF hastalarına ve 4 ay-3 yaş arasındaki KF hastalarına %3'lük ve %7'lik HS verildiğinde, bu tedavinin küçük çocuklarda da güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir [35].

Sonuç olarak, öncesinde bronkodilatör verilerek HS inhalasyon tedavisi, KF hastalarında ucuz, etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Kullanımı solunum fonksiyonlarında orta dereceli bir etki ve akut alevlenmelerde azalma ortaya çıkartmaktadır. %7'lik HS tedavisinin, %3'lük HS'e göre daha az yan etkisi olduğu ve daha etkili olduğu bilinmektedir, ancak piyasada bu formu bulunmamaktadır. Ağır akciğer hastalığı olan hastalarda, bronkospazm riski ve ağır hastalıkta etkisiz olduğu gösterildiği için çok dikkatli kullanılmalıdır [36].

Diğer mukolitikler

N-asetilsistein: Müsin monomerlerini bağlayan disülfid bağlarını depolimerize ederek mukusun viskozitesi ve elastisitesi azalır. Uzun süreden beri kullanımda olmasına ve in vitro mukolitik aktivitesine rağmen oral veya inhale N-asetilsisteinin, KF'de etkili olduğuna dair veri olmadığı için kullanımı önerilmemektedir [3].

Gelsolin ve timozin beta 4: Balgaminin F-aktin yapısını bozarak viskozitesini azaltırlar [1]. *In vitro* çalışmalarda tek başlarına veya dornaz alfa ile birlikte kullanıldıklarında etkili oldukları gösterilmekle birlikte henüz yeterli *in vitro* çalışma mevcut değildir [4].

Mannitol: Inhale mannitol de ekspektoran bir maddedir ve KF hastalarının tedavisinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcut olmakla beraber henüz tedavide yerleşmiş değildir [5].

KAYNAKLAR

1. Duncan FG. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. *Respir Care* 2007; 52: 1176-93.
2. Wallis C. Mucolytic therapy in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2001; 94: 17-24.

3. Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 38-41.
4. Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 24-9.
5. Minasian CC, Wallis C, Bush A. Mannitol as a mucolytic in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2007; 100: 53-6.
6. Fiel SB, Fuchs HJ, Johnson C, et al. Comparison of three jet nebulizer aerosol delivery systems used to administer recombinant human DNase I to patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme rhDNase Study Group. *Chest* 1995; 108: 153-6.
7. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Published by Royal Brompton & Harefield NHS Trust, 2007.
8. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2005; 116: e549-54.
9. van der Giessen L. Does the timing of inhaled dornase alfa matter? *J Cyst Fibros.* 200; 1: S6-9.
10. Suri R, Metcalfe C, Lees B, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1316-21.
11. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001; 139: 813-20.
12. 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: 957-69.
13. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 1097-101.
14. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al; Pulmozyme Study Group. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-42.
15. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest* 1996; 110: 889-95.
16. Laube BL, Auci RM, Shields DE, et al. Effect of rhDNase on airflow obstruction and mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 752-60.
17. Ramsey BW, Astley SJ, Aitken ML, et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolised recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 145-51.
18. Ranasinha C, Assoufi B, Shak S, et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolised recombinant human DNase I in adults with stable stage cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 342: 199-202.
19. Shah PL, Scott SF, Knight RA, Marriott C, Ranasinha C, Hodson ME. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 119-25.
20. Jones AP, Wallis CE. Dornase alpha for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD001127.
21. Böllert FG, Paton JY, Marshall TG, Calvert J, Greening AP, Innes JA. Recombinant DNase in cystic fibrosis: a protocol for targeted introduction through n-of-1 trials. *Eur Respir J* 1999; 13: 107-13.
22. Christopher F, Chase D, Stein K, Milne R. rhDNase therapy for the treatment of cystic fibrosis patients with mild to moderate lung disease. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 415-26.

23. Cobos N, Danés I, Gartner S, González M, Liñán S, Arnau JM. DNase use in the daily care of cystic fibrosis: who benefits from it and to what extent? Results of a cohort study of 199 patients in 13 centres. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 176-81.
24. Sanders NN, Franckx H, De Boeck K, Haustraete J, De Smedt SC, Demeester J. Role of magnesium in the failure of rhDNase therapy in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 6: 962-8.
25. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2007; 42: 928-37.
26. Berge MT, Wiel E, Tiddens HA, Merkus PJ, Hop WC, de Jongste JC. Dnase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. *Journal of Cystic Fibrosis* 2003; 2: 183-8.
27. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, et al. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. *Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. J Pediatr.* 1998; 133: 486-91.
28. Padman R, Werk LN, Ramirez-Garnica G, et al. Association between practice patterns and body mass index percentile in infants and young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 385-90.
29. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, et al. Effect of dornase alpha on airway inflammation in cystic fibrosis. *Am J Respir Care Med* 2004; 169: 719-25.
30. Ratjen F, Paul K, van Koningsbruggen S, et al. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatric Pulmonology* 2005; 39: 1-4.
31. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008; 153: 752-7.
32. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Silva SJ, Morgan WJ. Pulmozyme (dornase alfa) use is associated with a slower rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;29(suppl):337.
33. Elkins MR, Bye PTP. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 445-52.
34. Wark PAB, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001506.
35. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of Inhaled Hypertonic Saline in Young Children With Cystic Fibrosis *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: 1100-6.
36. Taylor LM, Kuhn RJ. Hypertonic Saline Treatment of Cystic Fibrosis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 481-4.

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'li 6 yaş ve üstü, FEV₁ değeri %60'dan fazla olan hastalarda akciğer fonksiyonundaki kaybı önlemek amacı ile uzun süreli ibuprofen kullanılabilir ancak rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur.
- Astım olmayan kistik fibrozisli hastalarda, akciğer fonksiyonlarını iyileştirme ya da alevlenmeleri azaltmak amacı ile rutin inhale kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir.
- Astım ve ABPA olmayan KF li hastalarda akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmek ve alevlenmeleri azaltmak amacı ile oral kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir.
- Çalışma ve hasta sayısının azlığı nedeni ile KF'li 6 yaş ve üstü hastalar için akciğer fonksiyonundaki kaybı yavaşlatmak amacı ile lökotrien antagonistlerinin uzun süreli kullanımı ile ilgili kanıtlar yetersizdir.
- KF'li hastalar için akciğer fonksiyonundaki kaybı yavaşlatmak amacı ile uzun süreli kromolin kullanılması ile ilgili kanıtlar yetersizdir.

Kistik fibrozisli (KF) hastaların solunum yollarında yoğun nötrofilik bir inflamasyonun olduğu bilinmektedir. İnflamasyonun enfeksiyonlar ve koyu hava yolu sekresyonu ile birlikte ilerleyici akciğer hasarında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle bu zamana kadar çeşitli antiinflamatuar ilaçlar KF'li hastaların tedavisinde kullanılmıştır. KF'li hastalarda antiinflamatuar tedavi ile ilgili kesin endikasyonlar mevcut olmamakla birlikte en yaygın olarak kullanılan ilaçlar makrolit grubu antibiyotikler ve non steroid antiinflamatuar ilaçlardır. Bu bölümde KF'li hastalarda kullanılmakta olan antiinflamatuar tedaviler özetlenmiştir.

Oral nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

KF'te oral nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) ile ilgili olarak randomize plasebo kontrollü 3 önemli çalışma mevcuttur. Konstan ve arkadaşlarının 4 yıllık bir sürede KF'li 85 hasta üzerinde yaptığı çalışmada günde iki kez verilen oral ibuprofenin plasebo ile karşılaştırıldığı FEV₁'deki düşüşte yavaşlama sağladığı gösterilmiştir [1]. Subterapötik dozlarda ibuprofenin pulmoner inflamasyonu arttırabileceği ileri sürülmektedir. Bu

neden ile uygun serum seviyesini sağlamak ve ibuprofenin yol açabileceği renal ve gastrointestinal yan etkilerden korunabilmek amacı ile yüksek doz ibuprofen alan hastada farmakokinetik çalışmaların yapılması önerilmektedir [2-4].

Cochrane derlemesinde rutin NSAID kullanımı için yeterli çalışma olmadığı sonucuna varılmıştır [5].

Inhale steroidler

KF'te inhale kortikosteroidlerin (IKS) kullanımını değerlendiren, 4-53 yaş arası 388 hastayı içeren 7 çalışma mevcuttur [6-12]. Bu çalışmaların hiçbirinde IKS'lerin FEV₁ ya da FVC ile belirlenen akciğer fonksiyonları ya da alevlenme üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir.

Oral Steroidler

Toplam 354 KF'li çocukta sistemik steroidlerin etkinliğini değerlendiren 3 randomize çalışma mevcuttur [13-15]. Tüm çalışmalarda steroid gün aşırı olarak kullanılmıştır. Tedavi süreleri (3 hafta -4 yıl) ve hastaların yaş aralığı farklılık göstermekle birlikte oral steroid tedavisi ile akciğer fonksiyon testlerinde iki çalışmada [13,14] anlamlı, bir çalışmada da [15] hafif düzelme saptanmıştır. Bununla birlikte oral steroid kullanan hastalarda glukoz metabolizması bozuklukları, katarakt, lineer büyümede gerilik ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu sıklığında artma gibi yan etkilerin ortaya çıktığı görülmüştür.

KF akut pulmoner alevlenme tedavisinde de steroidlerin faydalı olduğuna ilişkin yeterli veri yoktur bu nedenle kullanımı önerilmemektedir [16].

Lökotrien Modifiye Edicileri

Sisteinil lökotrienlerin KF akciğer hastalığına katkısı olabileceği ileri sürülmektedir. Stelmach ve arkadaşlarını yaptıkları 12 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü, çift kör, randomize kontrollü çalışmada 20 haftalık montelukast kullanımının FEV₁'de %8'lik bir artışa neden olduğu gösterilmiştir [17]. Conway ve arkadaşlarının yaptıkları Zafirlukast çalışmasında ise akciğer fonksiyonlarında bir artış gösterilememiştir [18]. Lawrence ve Sorrel 16 hastanın dahil edildiği çalışmalarında akciğer fonksiyon testlerinde düzelmenin yanısıra balgam üretiminde azalma olduğunu bildirmişlerdir [19].

Kromolinler

Sodyum kromoglikatin KF'li hastalarda bronşial hiperaktivite (BHR) tedavisi için kullanıldığı toplam 44 hastayı içeren 3 çalışma mevcuttur [20-22]. Bu çalışmalarda önemli bir yan etki bildirilmemekle birlikte bir yararı da gösterilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995;332: 848-54.
2. Kennedy MJ. Inflammation and cystic fibrosis pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 593-603.
3. Oermann CM, Sockrider MM, Konstan MW. The use of anti-inflammatory medications in cystic fibrosis. *Chest* 1999; 115: 1053-8.
4. Kovesi TA, Swartz R, MacDonald N. Transient renal failure due to simultaneous ibuprofen and aminoglycoside therapy in children with cystic fibrosis. *NEJM* 1998; 338: 65-6.
5. Lands LC, Dezateux C, Crighton A. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; 2: CD001505.
6. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall PET AL. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1356-62.
7. Balfour-Lynn IM, Klein NJ, Dinwiddie R. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 124-30.
8. Nikolaizik WH, Schoni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 128: 271-4.
9. Schiote PO, Jorgensen M, Flensburg EW, et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis: a longitudinal study of immune complex activity and inflammatory response in sputum solphase of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections: influence of local steroid treatment. *Acta Paediatr Scand* 1983;72: 283-7.
10. Dauletbaev N, Viel K, Behr J, et al. Effects of short-term inhaled fluticasone on oxidative burst of sputum cells in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1150-5.
11. Bisgaard H, Pedersen SS, Nielsen KG, et al. Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1190-6.
12. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995; 89: 209-14.
13. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 2: 686-88.
14. Greally P, Hussain MJ, Vergani D, Price JF. Interleukin-1a, soluble interleukin-2 receptor, and IgG concentrations in cystic fibrosis treated with prednisolone. *Arch Dis Child* 1994; 71: 35-9.
15. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV; Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 126: 515-23.
16. Dovey M, Aitken ML, Emerson J, et al. Oral corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation: a pilot study. *Chest* 2000; 132: 1212-8.
17. Stelmach I, Korzeniewska A, Smejda K, Jarosz I, Stelmach W. Effect of montelukast on lung function and clinical symptoms in patients with cystic fibrosis. *Pneumonol Alergol Pol* 2004; 72: 85-9.
18. Conway SP, Etherington C, Peckham DG, Whitehead A. A pilot study of zafirlukast as an anti-inflammatory agent in the treatment of adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 25-8.
19. Lawrence R, Sorrell T. Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: evidence of a pathogenetic role for leukotriene B4. *Lancet* 1993; 342: 465-9.
20. Mitchell I. Sodium cromoglycate-induced changes in the dose-response curve of inhaled methacholine in cystic fibrosis. *Ann Allergy* 1985; 54: 233-5.
21. Chua HL, Walker SL, LeSouef PN, Sly PD. Comparison of efficacy of salbutamol and sodium cromoglycate in the prevention of ticarcillin induced bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 1993;16: 311-5.
22. Sivan Y, Arce P, Eigen H, Nickerson BG, Newth CJ. A double-blind, randomized study of sodium cromoglycate versus placebo in patients with cystic fibrosis and bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 649-54.

KİSTİK FİBROZİSTE BRONKODİLATÖRLERİN KULLANIMI

ÖNEMLİ NOKTALAR

- 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 ve mukosilyer klirensi artırıcı etkileri de katkı sağlar. Ancak sürekli ve uzun süreli kullanımlarının faydalı olması konusunda yeterli kanıt mevcut değildir.
- İpratropium bromidin uzun süre kullanımının solunum fonksiyonlarını düzeltici etkisine yeterli ve net bir sonuç yoktur. Ancak kısa süreli ve aralıklı kullanılabilir.
- KF'li hastalarda metilksantinlerin kullanımın ve yararlı etkilerinin olduklarına ait yeterli kanıt yoktur.

Kistik fibrozisli (KF) hastalarda bronşiyal obstrüksiyon, bronkokonstrüksiyon ve enfeksiyon vardır. KF tedavisinde en temel amaç, bronkopulmoner hasara neden olan hipervizkoelastik özelliğe sahip olan mukusun klirensinin sağlanmasıdır. Özellikle beta-2 agonistler potent bronkodilatör olmaları yanında iyi bir mukosilyer aktivite artışına neden olurlar. Bronkodilatör kullanımının bir başka gerekliliği ise KF'li olguların %40-60'ında gelişen bronşiyal hiperreaktivite (BHR) komponentidir. KF'te BHR doğası açısından astımdan farklı özelliğe sahiptir [1]. Astımlı olgular gibi BHR gelişmişse metakoline bronkokonstriktör yanıt verilmeyle birlikte, egzersiz ve hipertonic saline bronkodilatör yanıt verirler.

KF'te havayolu obstrüksiyonunun giderilmesinde faydalı olan iki yöntem ise mukosilyer klirensin artırılması ve göğüs fizyoterapi ile proksimal hava yoluna getirilen bu sekresyonun dışarıya atılmasıdır [2]. Bu nedenle inhalasyon bronkodilatörlerin KF'te en etkin kullanım şekli göğüs fizyoterapi ile birlikte kullanımı ile sağlanabilir.

KF'te Değişken Bronkodilatör Yanıt ve Paradoksal Bronkospazm

KF'li hastaların bronkodilatör yanıtları da astımdan farklıdır. KF'li hastaların %60'ı özellikle beta-2 agonistlere çok iyi bronkodilatör yanıt verirler, yaklaşık %30'unda değişiklik olmaz, %10'unda ise FEV₁ değerinde düşme ve bronkokonstrüksiyonun diğer bulguları (paradoksal bronkospazm) görülebilir [3].

KF'te bronkodilatör amaçlı kullanılan başlıca üç ilaç vardır. Bunlar beta-2 agonistler, antikolinergik ajanlar ve daha nadiren kullanılan metilksantinlerdir.

Beta-2 agonistler

Yapılan bir metaanalizde kısa ve uzun etkili beta-2 agonistlerin KF'te kullanımı ile ilgili 43 referans edilen çalışmanın 14'ü seçilmiştir. Bu metaanalizde 6-37 yaş arasında 250 nin üzerinde hastadan elde edilen sonuç, inhale beta-2 agonistlerin 2 gün ile 4 hafta arasında kısa süreli kullanımları ile solunum fonksiyonlarında iyileşme gözlenirken, daha uzun süre kullanımları ile bu iyileşmenin anlamlı olarak devam etmediği gözlenmiştir [4]. FEV₁ ve PEF değerleri ile karşılaştırıldığında KF'te bronkodilatörlerin net sonuç olarak orta düzeyde etkili oldukları bildirilmektedir. KF'li hastalar hem kısa hem de uzun etkili bronkodilatörleri iyi tolere etmektedirler.

Antikolinergikler

KF'te kısa etkili antikolinergik kullanımının etkinliği konusunda beta-2 agonist kullanımına göre daha az çalışma vardır. Bu konuda yapılan 5 çalışmada 6 ile 43 yaş arasında 79 olgu incelenmiştir ve ipratropium bromidin faydalı olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmalarda, FEV₁ değerleri %15.6 ile %128 arasında olan bu olgulara ölçülü doz inhaler ile 40-80 µg ya da nebulizer ile 50-500 µg ipratropium bromid uygulanmış ve SFT'leri ölçülmüş, bu değerler, plasebo ya da önceki ya da sonraki gün verilen ipratropium bromid sonrası ölçülen SFT değerleri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların hiçbirinde uzun süreli klinik etkiler değerlendirilmemiştir [5-9]. Bunların içinden, sadece üç çalışmada tek doz kullanım ile FEV₁'de %10'dan fazla düzelmeye saptanmıştır [7-9]. Bu çalışmalarda bazı olgularda paradoksal FEV₁ düşüşü saptanmıştır. İpratropium bromidin uzun süreli kullanımı ile klinik iyileşme, solunum fonksiyon testlerinde düzelmeye ve diğer yararlı etkilerine ait standardize bir çalışma yoktur.

Metilksantinler

Çok az çalışmada KF'li hastalarda intravenöz aminofilinin bronşiyal drenajı arttırdığı ve daha iyi FEV₁ değerleri sağladığı gösterilmiştir [10]. KF'li hastalarda teofilin klirensi daha yüksektir. Bu nedenle daha yüksek dozda alınmaları gerekir. Bu da toksik bulguların artışına neden olur [10].

KAYNAKLAR

1. Brand PLP. Bronchodilators in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2000; 93: 37-9.
2. Ramsey BW. Management of pulmonary diseases in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1996; 335: 179-89.
3. Macfarlane PI, Heaf D. Changes in airflow obstruction and oxygen saturation in response to exercise and bronchodilators in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8: 4-11.
4. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003428.
5. Pitcher-Wilmott R, Matthew DJ, Ingram D, Tyson SL. Improvement in lung function after nebulised salbutamol and ipratropium in children with cystic fibrosis. Abstract presented at the 11th European Cystic Fibrosis Conference, Brussels, Belgium, 1982.
6. Avital A, Sanchez I, Chernick V. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in decreasing bronchial hyperreactivity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 34-3.
7. Sanchez I, Holbrow J, Chernick V. Acute bronchodilator response to a combination of b-adrenergic and anticholinergic agents in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120: 486-8.
8. Ziebach R, Pietsch-Breitfeld B, Bichler M, et al. Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, bromide, and their combination: double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 431-5.
9. Sanchez I, De Koster J, Holbrow J, Chernick V. The effect of high doses of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in patients with stable cystic fibrosis. *Chest* 1993; 104: 842-6.
10. Larsen GL, Barron RJ, Landay RA, et al. Intravenous aminophylline in patients with cystic fibrosis: pharmacokinetics and effect on pulmonary function. *Am J Dis Child* 1980; 134: 1143-8.

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA NON-İNVAZİF MEKANİK VENTİLASYON

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'li hastalarda akut ve kronik solunum yetersizliklerinin tedavisinde NIMV genellikle iyi tolere edilmektedir.
- NIMV'un KF'li hastalarda solunum fonksiyon testleri, egzersiz toleransı, yaşam kalitesi, gaz değişimi ve hava yolu klirensi üzerine olumlu etkileri vardır.
- NIMV'un KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenmeler ve hastalık progresyonu üzerine etkisi kesin değildir ve uzun dönem kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV), alveoler ventilasyonun endotrakeal tüp ya da trakeostomi gibi invaziv yöntemler kullanılmadan gerçekleştirilmesidir [1]. NIMV uygulanması sırasında pozitif basınç, çeşitli maskeler aracılığı ile ve genellikle nazal yol kullanılarak verilir. NIMV, hacim ya da basınç kontrollü ventilatörler yolu ile de verilebilmekle birlikte günümüzde BIPAP (Bilevel positive airway pressure) en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. BIPAP, inspiratuar pozitif hava yolu basıncı (IPAP) ve ekspiratuar pozitif hava yolu basıncının (EPAP) kombinasyonu olarak çalışır. IPAP, inspirasyona yardımcı olur ve tidal volümü ve dakika ventilasyonu artırır. Ayrıca, yardımcı solunum kaslarının kullanılmasını azaltarak solunum işini de kolaylaştırır. EPAP ise, ekspiryum sonunda alveollerin açık kalmasını sağlar ki bu, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırır ve gaz değişimi için daha çok sayıda alveolün mevcut hale gelmesini sağlar. Ayrıca alveoller tekrar açmak için daha az enerji gerekeceğinden solunum işi de kolaylaşır.

BIPAP'ın üç değişik çalışma modu vardır:

BIPAP/S Modu: Spontan mod. En yaygın olarak kullanılan modlardan biridir. Makine üzerinde sadece IPAP ve EPAP belirlenir. Hasta inspiryumunu başlattığında, inspiryum süresince, önceden belirlenmiş olan IPAP basıncını, ekspiryum süresince ise EPAP basıncını alacaktır. Bu mod hasta ile senkronize olarak çalışır, tipik olarak solunumun kontrolünde problemi olmayan (apnesi vb) hastalarda kullanılır.

BIPAP S/T Modu: Bu modun kullanıldığı hastalarda, IPAP ve EPAP basınçlarına ek olarak, makine üzerinde bir solunum hızı belirlenir. Hastanın solunum sayısı önceden belirlenmiş bu solunum hızının altına düştüğünde, maki-

Tablo 1. KF'li hastalarda NIMV'un kanıtlanmış ve muhtemel etkileri

Kanıtlanmış faydalar

- Alveolar ventilasyonu artırır
- Uyanıklıkta, uykuda, akut pulmoner alevlenmeler sırasında gaz değişimini iyileştirir
- Solunum kası performansını artırır
- Egzersiz toleransını artırır

Muhtemel Faydalar

- Akciğer fonksiyon testlerindeki azalmayı yavaşlatır
- Yaşam süresini uzatır
- Yaşam kalitesini iyileştirir

Tablo 2. KF'li hastalarda NIMV başlanması önerilebilecek durumlar

Klinik bulgular

- Kilo kaybı
- Yetersiz kilo alımı
- Uyku bozukluğu

Laboratuvar bulgular

- Gece hipoksisi
- Gece hiperkapni
- Hiperkapneik pulmoner alevlenme ($\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$)
- Stabil diüurnal hiperkarbi (PaCO_2 : 48-62 mmHg)
- Uzun süreli oksijen tedavisine rağmen persistan hipoksemi
- $\text{FEV}_{1, < \%25-30}$

ne tarafından hastaya nefes verilecektir. Bu mod zaman zaman apnesi olan hastalarda kullanılır.

BIPAP TIMED Modu: Bu mod çok nadir olarak kullanılır. Makine üzerinde IPAP ve EPAP' a ek olarak solunum sayısı ve inspirasyon süresinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu durumda solunum işi tamamı ile makine tarafından kontrol edilmektedir. Ancak ileri derecede solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalarda ve oldukça nadir kullanılmaktadır [2].

KF'li hastalarda NIMV'nun kanıtlanmış ve muhtemel etkileri Tablo 1'de sunulmuştur [3]. KF'li hastalarda NIMV'un etkinliğine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmasına

rağmen bu hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi ya da NIMV başlamak için kabul edilmiş kesin kriterler yoktur, bir merkezden diğerine 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 sıkıntısının varlığında NIMV başlanabilir. Bazı merkezler transplantasyon listesine alınan hastalara rutin olarak NIMV başlanmaktadır [3]. Tablo 2’de NIMV başlama endikasyonları sunulmuştur.

KF’li hastalarda NIMV ile ilgili olarak yapılan çalışmalar

Moron ve arkadaşları 2007 yılında bir Cochrane derlemesi yayınlamışlardır. Akut ve kronik solunum yetersizliğinde olan KF’li hastaların dahil edildiği randomize kontrollü 15 çalışma bulunmuş, 7 çalışma 106 katılımcı ile derlemeye dahil edilmiştir. Üç çalışma (27 hasta) NIMV’nun gece boyunca kullanılmasını değerlendirmiştir. İki grup arasında akciğer fonksiyon testleri, gece transkütanöz CO₂ ölçümleri ve oda havasındaki O₂ saturasyonları arasında farklılık bulunmamıştır. Egzersiz toleransının 6 hafta içinde NIMV alan grupta daha iyi olduğu gösterilmiştir. Dört çalışma (79 hasta) hava yolu klirensi için NIMV’u alternatif göğüs fizyoterapisi yöntemleri ile karşılaştırmış ve KF’li hastalarda NIMV ile hava yolu klirensinin daha iyi olduğu ve hastaların bunu tercih ettiğini göstermiştir. NIMV’un balgam atılımını artırdığını gösteren bir kanıt olmamakla birlikte akciğer fonksiyon parametrelerinde iyileşme saptanmıştır. NIMV özellikle balgam çıkarmakta zorlanan KF’li hastalarda diğer havayolu klirensi tekniklerine yardımcı olarak kullanılabilir. NIMV, orta-ağır hastalıkta oksijene ek olarak geceleri uyku sırasında kullanıldığında, gaz değişimini sadece oksijene göre daha da iyileştirmektedir [4].

Young ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NIMV’un KF yaşam kalitesi sorgulamasında solunum semptomu skorunu azalttığı, noktürnal CO₂’i ortalama 17 mmHg azalttığı, egzersiz performansında artışa neden olduğu saptanmıştır. NIMV uyku yapısında, SFT ’de ya da gündüz pCO₂ de değişikliğe yol açmamıştır [5].

Transplantasyon bekleyen KF’li hastalarda NIMV’nun FVC’yi artırdığı, PCO₂’yu ve hastane yatışını azalttığı, transplantasyon sonrası yaşam sürecini uzattığı gösterilmiştir [7-9].

NIMV uygulamasında pratik noktalar

- KF’li bir hastada kronik solunum yetmezliği söz konusu ise hastaya NIMV aşamalı olarak başlanır. Önce hastanın maskeye alışabilmesi için zaman tanınır, basınçlar oldukça düşük değerler ile (IPAP/EPAP: 6/3-4 gibi) başlanarak, yavaş yavaş arttırılır. Genellikle ulaşılan basınçlar IPAP/EPAP: 10-12/ 4-6 için dolaylıdır. Bununla birlikte bazı hastalar daha yüksek basınçlara ihtiyaç duyabilir.
- BIPAP, nazal maske (Şekil 1), yüz maskesi (ağız ve burunu içine alan) (Şekil 2), nazal yastıklar ya da ağız parçası ile uygulanabilir. Nazal maske en fazla

kullanılan uygulama yöntemidir. Yeterli ventilasyonun sağlanabilmesi için, sistemden olan hava kaçışlarının en aza indirilmesi gerekmektedir. Hava kaçaklarını azaltmak amacı ile, maskenin yüze çok sıkı bir şekilde bağlanması, basınç noktalarında cilt lezyonlarının oluşmasına neden olabilir. Bunu önlemek için basınç noktalarına, özellikle burun köküne yerleştirilen aparatlar ya da



Şekil 1. Yüz maskesi ile non-invazif ventilasyon almakta olan bir hasta



Şekil 2. Nazal maske ile non-invazif ventilasyon almakta olan bir hasta

Tablo 3. NIMV'un etkinliğinin değerlendirilmesi**NIMV'un etkin olduğunu düşündüren bulgular**

- Hastanın solunum sıkıntısında azalma
- Solunum sayısında azalma
- Yardımcı solunum kaslarının kullanımında azalma
- Kan gazlarında iyileşme (zaman alabilir)
- Hastanın BiPAP ile uyumlu solunması

NIMV'un etkin olmadığını düşündüren bulgular

- Huzursuzluk
- Hemodinamik olarak stabilitenin bozulması
- Gaz değişiminin bozulması
- Sekresyonların temizlenmesindeki zorluklar

Tablo 4. NIMV uygulaması sırasında gelişebilecek komplikasyonlar

- Maskenin basınç yaptığı noktalarda gelişen deri lezyonları
- Göz iritasyonu
- Sinus konjesyonu
- Ağız ve burun mukozasında kuruluk
- Abdominal distansiyon
- Orta yüz hipoplazisi

kolaylıkla hastanın yüzünün şeklini alan ve bu nedenle fazla basınca gereksinim göstermeyen jelli özel maskeler mevcuttur. Ağızdan soluma alışkanlığı olan hastalarda hava kaçışları nedeni ile etkili bir ventilasyon olmayabilir ve bu nedenle yüz maskesi kullanılması gerekebilir. Bununla birlikte yüz maskesi kullanan hastanın beslenmesi ve sekresyonların temizlenmesi kısıtlanacaktır. Yüz maskelerinin şeffaf olması önemlidir, çünkü en önemli olası komplikasyonlardan biri, hastanın kusması ve daha sonra da aspire etmesidir.

- Hastaya BiPAP ile birlikte eğer gerekiyorsa ($SpO_2 < 90\%$) oksijen verilebilir. NIMV uygulaması sırasında FiO_2 'yu arttırmak için direkt maskenin içine ya da tüplerin içine oksijen verilebilir. Yüksek akım hızları nedeni ile FiO_2 'yu anlamlı olarak arttırabilmek için oksijeni 5-10 lt/dk verilmesi gerekir. Ayrıca mukozalardaki kuruluğun önlenmesi için havanın nemlendirilmesi de önemlidir.
- Hastanın NIMV'dan fayda gördüğünü düşündüren ya da uygulamanın faydalı olmadığını düşündüren klinik bulgular Tablo 3'te sunulmuştur.
- NIMV, bilinci yerinde olmayan, hemodinamik olarak stabil olmayan, kusmaları, bol sekresyonları olan ya da koopere olmayan hastalarda uygulanmamalıdır.

- NIMV uygulaması sırasında minimal komplikasyonlar görülebilir (Tablo 4). Abdominal distansiyonun görülebileceği düşünülse de, yaratılan hava yolu basıncı özefagus sfinkter basınçlarından daha düşük olduğu için nadirdir ve rutin olarak nazogastrik tüp yerleştirilmesi tavsiye edilmez [10].

KAYNAKLAR

1. Hill NS. Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1050-5.
2. Bonekat WH. Noninvasive ventilation in neuromuscular disease. Crit Care Clin 1998; 14: 775-97.
3. Fauroux B. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. Eur Respir Mon 2006; 35: 127-38.
4. Moran F, Bradley JM, Jones AP, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD002769.
5. Young AC. Randomised placebo controlled trial of noninvasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. Thorax 2008; 63: 72-7.
6. Hodson ME, Madden BP, Steven MH, et al. Noninvasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients- a potential bridge to transplantation. Eur Respir J 1991; 4: 524-7.
7. Hill AT, Edenborough FP, Cayton RM, Stableforth DE. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure. Respir Med 1998; 92: 523-6.
8. Efrati O, Kremer MR, Borak A, et al. Improved survival following lung transplantation with long-term use of bilevel positive pressure ventilation in cystic fibrosis. Lung 2007; 187: 73-9.
9. Fauroux B, Burgel PY, Boelle PY, Cracowski C. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: A nationwide survey in France. Respiratory Care 2008; 53: 1482-9.
10. Teague WG, Fortenberry JD. Noninvasive ventilatory support in pediatric respiratory failure. Respir Care 1995; 40: 86-96.

ALERJİK BRONKOPULMONER ASPERGİLLOZİS

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Düzelmeyen solunum şikayetleri olan ve solunum fonksiyon testlerinde açıklanamayan düşme saptanan tüm KF hastalarında ABPA tanısı düşünülmelidir.
- Tanı klasik veya minimum tanısal kriterler ile konulmalıdır.
- Semptomu olmayan hastalarda ise tarama amaçlı yıllık IgE düzeyi bakılması önerilir.
- ABPA tedavisi sistemik steroid tedavisi ile yapılır. Tedavi en az 3 ay olmalıdır.
- Tedaviye itrakonazol eklenmesi steroid kullanım ihtiyacını ve süresini azaltmaktadır.
- Semptomlarda ve solunum fonksiyon testlerinde düzelleme, radyolojik iyileşme ve serum IgE düzeyinde en az %30 oranında azalma tedaviye yanıtın göstergesidir.
- İnhal steroid ve antifungal tedavilerin ABPA tedavisinde iyileştirici etkisi saptanmamıştır, rutinde kullanılması önerilmez.

Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), astım ve kistik fibrozis (KF) hastalarında görülen, *Aspergillus fumigatus* antijenlerine karşı yoğun alerjik yanıt ile karakterize olan ve akciğer parankimine fungal invazyonun olmadığı bir durumdur [1]. Hastalığın prevalansı %2-8 arasındadır [2]. *S. aureus* ve *P.aeruginosa*'nın erken eradikasyonu, *S. maltophilia* kolonizasyon varlığı ve ileri yaş ABPA gelişim riskini arttıran faktörlerdir [2,3].

Tanı

ABD KF Vakfı tarafından 2001 yılında oluşturulmuş tanı kriterlerinde "klasik vaka" tanımı aşağıda belirtilmiştir [1,3,5]:

- Başka bir nedenle açıklanamayan akut veya subakut klinik kötüleşme (öksürük, vizing, egzersiz intoleransı, egzersizle indüklenen astım, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, balgam miktarında artış),
- Sistemik steroid almayan bir hastada serum total IgE düzeyinin >1000 IU/mL (2400 ng/mL),
- Sistemik antihistaminik tedavi almayan hastada Aspergillus cilt prik testi pozitifliği veya serumda *A. fumigatus*'a spesifik IgE antikor varlığı,

- Serumda *A. fumigatus* presipitan antikor veya *A. fumigatus* spesifik IgG antikor varlığı,
 - Standart fizyoterapi yada antibiyotik tedavileriyle düzelmeyen akciğer grafi ya da tomografisinde yeni saptanan infiltrasyon, mukus plakları ya da bronşektaziler.
- "Minimum tanısal kriterler" ise ayrıca aşağıdaki gibi tanımlanmıştır [3-5];
- Başka bir nedenle açıklanamayan akut veya subakut klinik kötüleşme (öksürük, vizing, egzersiz intoleransı, egzersizle indüklenen astım, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, balgam miktarında artış),
 - Total serum IgE düzeyinin >500 IU/mL (1200 ng/mL) olması ya da bazal değere göre 4 kattan fazla artış göstermesi. Hasta sistemik steroid tedavisi alıyorsa tedavi kesildikten sonra IgE düzeyi tekrarlanmalıdır,
 - Sistemik antihistaminik tedavi almayan hastada Aspergillus cilt prik testi pozitifliği veya serumda *A. fumigatus*'a spesifik IgE antikor varlığı,
 - Aşağıdakilerden birinin varlığı:
 - a) Serumda *A.fumigatus* presipitan antikor veya *A.fumigatus* spesifik IgG antikor varlığı ya da,
 - b) Standart fizyoterapi ya da antibiyotik tedavileriyle düzelmeyen akciğer grafi ya da tomografisinde yeni saptanan infiltrasyon, mukus plakları ya da bronşektaziler.

Tedavi

- ABPA tedavisinin, akciğer dokusuna hasar veren inflamasyonun sistemik kortikosteroid tedavisi ile söndürülmesi ve antifungal tedavi ile fungal antijen yükünün azaltılmasından oluşan iki bileşeni vardır [3].
- ABPA tanı anında ve alevlenmesinde sistemik kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır. Oral prednizolon tedavisi 0.5-2 mg/kg/gün (maksimum günlük doz 60 mg) başlanır, 1-2 hafta sonra semptomların durumu, spirometri değerleri, radyografi ve serum IgE düzeylerine bakılarak doz azaltılır. IgE düzeyinde %30-50 oranında azalma anlamlıdır. IgE'nin tedavi boyunca izlenmesi gerekir. Üçüncü ayın sonunda tedavi kesilebilir. Yan etkiler açısından hasta dikkatli izlenmelidir [3,7].
- Yukarıda tarif edilen oral prednizolon tedavi şemasına yanıt alınamazsa:
 - Diğer tanıların araştırılması (bakteriyel ve viral akut alevlenmeler, astım ile birlikte KF, gastroözofageal reflü, vb)

- Kortikosteroid dozunun artırılması
- Enterik-kaplı prednizolon kullanılması
- Antifungal tedavi eklenmesi düşünülmelidir [3,5,6].
- Kortikosteroid tedavisine cevap zayıfsa, relaps olduysa ya da yan etkiler geliştirse antifungal ilaçlardan itrakonazol tedaviye eklenmelidir. Itrakonazol kullanılması steroid kullanım ihtiyacını ve süresini azaltmaktadır [3,7].
- Itrakonazol 5 mg/kg/gün tek dozda kullanılır, 200 mg/gün'ün üzerindeki dozlarda günde 2 kere kullanılmalıdır. Maksimum dozu 400 mg/gündür, tedavi süresi 3-6 ay olmalıdır [3].
- Itrakonazol tedavi başlangıcından 1 ay sonra karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı ve değerler her 3-6 ayda bir izlenmelidir. Hastanın şikayeti olursa daha erken bakılabilir [3].
- Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda yapılabilirse itrakonazol kan düzeyinin ölçülmesi gerekir, çünkü KF'li hastalarda ilacın absorpsiyonunda problem olabilir, bu durumda oral vorikonazol tedavisine geçilebilir [3]. Itrakonazol dozu:
 - 12 yaşından küçük çocuklarda 2x200 mg/gün
 - 12 yaş ve daha büyük, 40 kg'dan az çocuklarda ilk gün 2x200 mg/gün, daha sonra 2x100 mg/gün
 - 12 yaş ve daha büyük, 40 kg'dan ağır çocuklarda ilk gün 2x400 mg/gün, daha sonra 2x200 mg/gün olmalıdır.
- İnhal steroid tedavisinin ABPA tedavisinde iyileştirici etkisi saptanmamıştır, kullanılması önerilmez [3,7].
- Son yıllarda günlük prednizolon tedavisine alternatif olarak aylık yüksek doz pulse intravenöz (İV) metilprednizolon tedavisi gündeme gelmiştir, bu nedenle, ağır steroid bağımlı ABPA'lı hastalarda ayda bir defa, 3 gün boyunca 10-20 mg/kg/gün İV metil prednizolon verilmesi önerilebilir; 4 yıla kadar bu şekilde tedavi verilen vakalar vardır. Bu tedavi şekliyle ABPA kontrolünün

daha iyi sağlandığı ve steroid toksisitesinin daha az olduğu bildirilmektedir [6].

- Nebülize Amfoterisin B'nin ABPA tedavisinde rutin kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur ancak konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen durumlarda denenebilir [3,6].
- Hastanın yaşadığı ortamın mantar sporlarından temizlenmesi için gerekli önerilerin de aileye verilmesi gereklidir [3-7].
- ABPA düşündürülen bulguları olmayan KF'li hastaların yıllık serum IgE düzeylerine bakılarak taranmaları gereklidir. IgE >500 IU/ml, minimal kriterleri karşılaması açısından diğer parametrelere bakılması, IgE 200-500 IU/ml ise tekrar edilmesi ve hastanın ABPA açısından takip edilmesi önerilir [5,7].

KAYNAKLAR

1. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: state of art: Cystic fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis 2003; 37: S225-64.
2. RitzN, Amman RA, Casaulta Aebischer C, et al. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to Aspergillus fumigatus in patients with cystic fibrosis. Eur J Pediatr 2005; 164: 577-82.
3. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group, 2009.
4. Almeida M, Bussamra M, Rodrigues J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. Paed Respir Rev 2006; 7: 67-72.
5. Lena P, Thia, Ian M, Balfour Lynn. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paed Respir Rev 2009; 10: 37-42.
6. Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and Aspergillus infection in cystic fibrosis. Curr Opin in Pulmonary Medicine 2010; 16: 598-603.
7. Hatziagorou E, Walsh TJ, Tsanakas JN, Roilides E. Aspergillus and the paediatric lung. Paed Respir Rev 2009; 10: 178-85.

KİSTİK FİBROZİSTE KOR PULMONALE

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Kistik fibroziste (KF) kor pulmonale, ilerleyici akciğer hasarına bağlı olarak gelişen kronik hipoksiye sekonder olarak ortaya çıkar.
- Bu nedenle, hastalarda kronik hipoksiyi erkenden tanımak ve tedavi etmek, kor pulmonaleyi önlemek açısından çok önemlidir.
- KF'te pulmoner hipertansiyonun klinik bulgularının tanımlanması pulmoner hastalığın semptomlarının ön planda olması nedeniyle zor olabilir.
- Pulmoner hipertansiyonun klinik veya ekokardiografik bulgularına sahip KF'li hastalarda tedavi persistan hipoksemiye azaltmak için oksijen, altta yatan hastalığın antibiotik, fizyoterapi ve dornaz alfa ile yoğun medikal tedavi ve beslenme desteğini kapsamaktadır.
- Oksijenin erken kullanılması klinik sonuçları düzeltir, pulmoner hipertansiyonu azaltır ve KF'de yaşam kalitesini artırır.

Dünya Sağlık Örgütü, kor pulmonaleyi, akciğerin fonksiyonunu ve/veya yapısını etkileyen hastalık sonucu, sağ ventrikülün hipertrofisi olarak tanımlar [1]. Kor pulmonale hipokseminin bir komplikasyonudur ve bu nedenle hastalığın geç döneminde meydana gelir. Pulmoner kalp hastalığının gelişmesinde kronik hipoksemi kadar, aralıklı hipoksemi de önemlidir [2]. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonalenin patofizyolojisi, akciğer parankimi ve pulmoner damarların ilerleyici destrüksiyonu ve hipoksemiye sekonder pulmoner vazokonstriksiyon ile ilişkilidir [3].

Kistik fibroziste (KF) sağ ventrikül hastalığının etyolojisi, ilerleyici akciğer hasarına bağlı olarak gelişen kronik hipoksiye sekonder, pulmoner arter basıncında artış olmasıdır [1,3]. KF'li hastalarda egzersiz veya uyku sırasında anlamlı desaturasyon görülebilir [2]. KF'li hastalarda kronik alveoler hipoksemi sonucunda geniş vasküler "remodeling" oluşur. Pulmoner hipertansiyon sonucu, pulmoner kalp hastalığı veya kor pulmonale gelişir ve bunun sonucunda da belirgin sağ kalp yetmezliği meydana gelir, bu durumda beklenen yaşam süresi bir yıldan azdır. KF'li hastalarda pulmoner hipertansiyonun varlığı, transplantasyon için bir kriter olarak kabul edilir [1,3].

Yaş, düşük SaO₂, yüksek PaCO₂, pulmoner hipertansiyonun şiddeti ile ilişkilidir. KF'li çocuklarda pulmoner hipertansiyon prevalansı ile ilgili çalışma yoktur [3].

Tanı

KF'te pulmoner hipertansiyonun klinik bulgularının tanımlanması zordur ve genellikle gecikir [2]. Kor pulmonalenin ve belirgin sağ ventrikül yetmezliğinin tanısı, pulmoner hastalığın semptomlarının ön planda olması nedeniyle zor olabilir. Hiperinflasyon kalbin büyüklüğünü ve pulmoner hipertansiyonun özelliği olan ikinci kalp sesinin vurusunu maskeler. Fizik muayene sağ kalp yetmezliği bulgularının saptanmasında faydalıdır, ancak hafif hastalığın saptanmasında güvenilir değildir [4]. KF'te kor pulmonalenin klinik belirleyicileri; PaO₂'in 50 mm Hg'dan düşük olması, PaCO₂'in 45 mm Hg'dan yüksek olması, zorlu vital kapasitenin (FVC) beklenen değer %60'ından düşük olması ve EKG'de sağ aks deviasyonu olarak sayılabilir [5].

Kardiak kateterizasyon altın standarttır, ancak KF'li hastalarda risk nedeni ile nadiren yapılmaktadır. Standart elektrokardiografik (EKG) değişiklikler KF'li hastalarda non-spesifiktir ve sağ ventrikül hastalığının hassas bir göstergesi olarak kullanılamaz [4]. Pulmoner hiperinflasyon, sağ ventrikülün durumunun değerlendirilmesinde akciğer grafisi ve standart EKG'nin değerini sınırlar. EKG, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ atrial hipertrofi veya sağ aks deviasyonu gösterebilir. Akciğer grafisi, kardiomegali veya belirgin pulmoner arter dilatasyonu varlığında faydalı olabilir [1]. Pulmoner hipertansiyonlu KF'li hastalarda, atrial natriüretik peptidlerin plazma seviyesi artmıştır, muhtemelen sağ atriumun gerilmesine bağlıdır [4].

Ekokardiografi (EKO) hem sağ ventrikül duvar kalınlığının, hem de sağ ventrikül fonksiyonlarının ölçümü ve pulmoner arter basıncının değerlendirilmesinde kullanılabilen noninvazif değerli bir tekniktir. Pulmoner hiperinflasyon ekokardiografik "pencere"yi sınırlayabilir ve KF'li hastaların %25-50'sinde tatmin edici çalışmalar yapılamaz. Doppler EKO ile, triküspit kapaktan geçen akımın, pik akım hızı ölçülerek pulmoner arter basıncı hesaplanabilir [4]. Pulmoner arter basıncının ölçümü için bu metod güvenilir non-invazif bir tekniktir [1,4]. EKO'da normal sağ ventrikül ve sol ventrikül fonksiyonuna sahip hastaların %40 kadarında artmış pulmoner arter basıncı gözle-

nebilir. Normal EKO, ilerlemiş akciğer hastalığı olan özellikle ileri yaşlardaki çocuklarda, hipoksemi ve hiperkapni mevcutsa, pulmoner hipertansiyonu dışlamaz [3].

Solunum fonksiyon testleri, hastalığın şiddeti için iyi bir gösterge ise de, pulmoner hipertansiyon ile ilişki göstermez [1].

Radyonükleid anjiyografi, hem istirahatte hemde egzersiz sırasında, sağ ve sol ventrikül disfonksiyonunun erken tanısında kullanılabilir. Magnetik rezonans ile yapılan ventrikül ölçümleri, invazif olarak ölçülen pulmoner arter basıncı ile korelasyon gösterir [1].

Tedavi

Kalp yetmezliği kronik bir sekeldir, ilerleyici kor pulmonale ve prognoz, bilinen tedavilerin uygulanması ile yeteri kadar düzelme göstermeyebilir. Pulmoner hipertansiyonun klinik veya ekokardiografik bulgularına sahip KF'li hastalarda tedavi; persistan hipoksemiye azaltmak için oksijen, altta yatan hastalığın antibiotik, fizyoterapi ve dornaz alfa ile yoğun medikal tedavi ve beslenme desteğini kapsamaktadır. Solunum fonksiyonlarında iyileşme olması, gaz değişiminde düzelme, alveoler hipoksidede azalma ile pulmoner hipertansiyonun gelişimi yavaşlar. Pulmoner durumda düzelme olması, kor pulmonale için en etkili tedavidir ancak KF'li hastaların çoğunda bu mümkün değildir. Oksijenin erken kullanılması klinik sonuçları düzeltir, pulmoner hipertansiyonu azaltır ve KF'de yaşam kalitesini arttırır [4].

Kor pulmonalenin komplikasyonları ve sıvı yüklenmesi saptandığında, sıvı kısıtlaması, diüretik ve oksijen gibi tedaviler ile hastaların çoğu düzelir [2]. Akut diüretik tedavisi, ağır kor pulmonalesi olan KF'li hastalarda, ortalama pulmoner arter basıncını düşürerek, sistemik venöz

konjesyon bulgularını düzeltir [5]. Diüretikler kullanıldığında, sıvı ve elektrolit durumunun dikkatli monitörizasyonu, hipokalemik, hipokloremik metabolik alkaloz ve kronik karbondioksit retansiyonu gibi komplikasyonlar açısından önemlidir [4,5]. Digoksin, ağır kalp yetmezliği olan bazı hastalarda faydalı olabilir [5]. Bulgular, uzun süre diüretik ve nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması konusunda net değildir. Pulmoner vazodilatör ajanlar bazı hastalarda pulmoner vasküler resistansı azaltabilir, ancak aynı zamanda atelektatik bölgelerde akımın artması sonucu, hipokside artışa neden olabilir ve klinik etkinlik şüphelidir. Ağır, son dönem KF ve kor pulmonale hastalarında, kalp ve akciğer transplantasyonu belki de seçilecek tek tedavi yöntemidir. KF'te bazı son dönem akciğer hastalarında non-invazif pozitif-basıncılı ventilasyon faydalı olabilir [4].

KAYNAKLAR

1. Bright-Thomas RJ, Webb AK. The heart in cystic fibrosis. *J Royal Society Medicine* 2002; 95: 2-10.
2. Davis PB. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2006; 873-85.
3. Hamutcu R, Woo MS. Advanced cystic fibrosis lung disease in children. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 448-53.
4. Roy R, Couriel JM. Secondary pulmonary hypertension. *Pediatr Respir Rev* 2006; 7: 36-44.
5. Abman SH. Cor pulmonale and pulmonary complications of cardiac disease. In: Taussig LM, Landau LI eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. Second Edition. Philadelphia, Mosby, 2008; 735-57.

KİSTİK FİBROZİSTE HEMOPTİZİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Hemoptizi, KF'li hastalarda sık görülebilen bir komplikasyonudur ve genellikle havayolu duvarının enfeksiyonlar nedeniyle harabiyete uğraması sonucu ortaya çıkar.
- Hemoptizi sıklıkla hafif şiddette olmasına rağmen ağır şiddette de olabilir. Böyle bir durumda solunum yolu obstrüksiyonu ya da hipotansiyon gibi hayatı tehdit eden durumlar ortaya çıkabilir.
- Hemoptizinin erken dönemde ve uygun tedavisi, ortaya çıkabilecek mortaliteler açısından önemlidir.

Kistik fibrozisli (KF) hastalarda hemoptizi, genellikle endobronşiyal kanamanın klinik bulgusu olarak karşımıza çıkar. Endobronşiyal kanamanın nedeni ise havayolu duvarının enfeksiyonlar nedeniyle harabiyete uğramasıdır. Vitamin eksikliği ve hipersplenizme bağlı trombositopeni de hemoptizi gelişiminde rol oynamaktadır.

Yaşın ilerlemesi ile enfeksiyon sayısının artmasına paralel olarak hemoptizi sıklığı artar. İleri yaşın yanı sıra akciğer tutulumunun ağırlığı, balgamda *Staphylococcus aureus* varlığı ve diyabetin eşlik etmesi özellikle masif hemoptizi için risk faktörleridir. Kistik fibrozisli hastalarda yıllık masif hemoptizi oranının %1 olduğu bildirilmiştir [1].

Klinik Bulgular

Hafif hemoptizide sadece balgamda çizgi şeklinde kan varlığı dışında bulgu olmaz iken masif hemoptizide hipotansiyon, havayolu obstrüksiyonu, boğulma hissi, solunum yetmezliğine kadar gidebilen tablolar karşımıza çıkabilir [1,2].

Tanı

Tanı için hemoptizinin hasta yada ebeveynleri tarafından tarif edilmesi yeterlidir. Ancak hematemezden ayrımı iyi yapılmalıdır. Akciğer grafisi, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı, koagülasyon testleri (Trombosit sayısı, PZ, APTZ), balgam kültürü istenmelidir. Bronkoskopi gerekebilir [1].

Hemoptizinin Sınıflandırılması [1]

- Hafif Şiddette Hemoptizi: Balgamda çizgi şeklinde kan varlığı

- Orta Şiddette Hemoptizi: 24 saatte 250 ml'den az kanama olması
- Ağır Şiddette Hemoptizi: 24 saatte 250 ml'den fazla kanama ya da 3-7 günlük süre içinde 24 saatte 100 ml olması

Tedavi

Hafif Şiddette Hemoptizi:

- Alevlenmeye eşlik ettiği düşünülüyorsa uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.
- Koagülasyon testleri yapılmalı, gerekirse K vitamini verilmelidir.

Orta Şiddette Hemoptizi:

- Hastaneye yatırılmalı
- Koagülasyon testleri yapılmalı
- Tikarsilin gibi penisilin deriveleri, salisilat yada nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar gibi koagülasyonu etkileyecek medikal tedavi uygulaması varsa kesilmeli
- Kanamayı arttırabileceği için göğüs fizyoterapisine ara verilmeli, inhale ilaçlar kesilebilir
- Uygun antibiyotik tedavisi başlanmalı
- SaO₂ izlemine göre gerektiğinde oksijen verilmeli

Ağır Şiddette Hemoptizi:

- Oksijen verilmeli
- Hangi tarafın kanadığı biliniyorsa o taraf alta gelecek şekilde hasta yatırılmalı
- Vazopressin yada terlipressin gibi pitressin deriveleri kullanılmalı. Terlipressin; 2 mg IV başlanıp, 72 saat boyunca her 4-6 saatte bir 1-2 mg IV
- Sıvı retansiyonu gelişmiş ise diüretik uygulanmalı
- Tranexamic asit uygulanmalı (oral 40-90 mg/kg/gün, 3 doza bölünerek, maksimal 1500 mg)
- Hipotansiyon ve hemotokritte anlamlı düşme varsa kan transfüzyonu yapılmalı
- Kanama devam ederse en kısa zamanda bronşiyal embolizasyon planlamalı
- Embolizasyon başarılı olmaz ise entübasyon ve balon kateterle endobronşiyal tamponad yapılması ya da bronşiyal arter ligasyonu ya da kanayan lobun rezeksiyonu gerekebilir [1,3-5].

KAYNAKLAR

1. Boat TF, Acton JD. Cystic Fibrosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF; eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18 th ed. Philadelphia: Saunders, 2007; 1813.
2. Hodson M, Bush A. Respiratory Disease: Non-infectious Complications. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic Fibrosis. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007; 159-60.
3. Davis PB. Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A; eds. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 884.
4. Graff GR. Treatment of recurrent severe hemoptysis in cystic fibrosis with tranexamic acid. Respiration 2001; 68: 91-4.
5. Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. Respir Care 2009; 54: 618-27.

KİSTİK FİBROZİSTE PNÖMOTORAKS

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Spontan pnömotoraks KF'in sık görülen bir komplikasyondur.
- Hafif pnömotoraksı olan hastalarda konservatif yaklaşım (sadece gözlem, nazal oksijen veya ince kateterle aspirasyon) yeterli olabilir, ancak KF'li hastalarda bu yaklaşım genellikle başarısızlıkla veya nükle sonuçlanır.
- Hava kaçağı devam eden ya da nükle olan hastalarda plörodezis önerilir.
- Cerrahi plörodezis en etkili yöntem olmakla beraber, eğer hasta cerrahiye tolere edemezse kimyasal plörodezis uygulanmalıdır.

Pnömotoraks, kistik fibrozisin (KF) ilk kez 1966'da bildirilmiş, yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Ortalama yıllık spontan pnömotoraks insidansı %0.64, yani yılda 167 hastada bir şeklindedir [1,2]. Tüm yaşam süreleri boyunca hastaların yaklaşık %5-8'inde bu komplikasyon görülmektedir [3]. Yakın zamanda yapılan bir analizde pnömotoraks için ortanca yaşın 21 olduğu ve hastaların %72.4'ünün 18 yaştan büyük olduğu saptanmıştır [4]. Pnömotoraks için en büyük risk faktörü ağır obstrüktif akciğer hastalığıdır ve pnömotoraks gelişen hastaların %75'inde FEV₁ değerleri beklenen değerin %40'ın altında olduğu gözlenmiştir [4]. Pnömotoraks riskini arttıran diğer faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların çoğunda (%50-90) pnömotoraks düzeldikten en az bir hafta sonra aynı tarafta pnömotoraks tekrar görülebilir [1]. Diğer taraftaki akciğerde pnömotoraks gelişme riski de yüksektir (%46) [3]. Pnömotoraksın morbiditesi (ağrı, nefes darlığı, solunum fonksiyonlarında düşme) yüksek olduğu gibi aynı zamanda hastane yatışı, sık doktor ziyareti gibi nedenlerden dolayı sağlık harcamalarında da artışa neden olan bir durumdur [4]. Bazı hastalar pnömotoraks nedeniyle hemen kaybedilebilir (%6.3-14.3). On yıllık bir sürede mortalite oranı pnömotoraksı olmayanlarda %12.2 iken, pnömotoraksı olanlarda %48.6 olarak bildirilmiştir [4].

Patofizyoloji

KF'li hastalarda görülen pnömotoraksın patofizyolojisinin diğer hastalıklarda görülen spontan pnömotorakstakine benzer olduğu düşünülmektedir. Hastalarda ağır obstrüktif havayolu hastalığı olduğu için distal havayolla-

Tablo 1. KF'te pnömotoraks riskini arttıran klinik durumlar

Pnömotoraks riskini arttıran klinik durumlar

- *Pseudomonas aeruginosa* ile kronik kolonizasyon
- *Burkholderia cepacia* ile kronik kolonizasyon
- Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
- FEV₁ değerinin beklenen değerin %40'tan az olması
- Gastrostomi tüp ile beslenme
- Pankreas yetmezliği
- Yoğun hemoptizi

rının yoğun sekresyonlarla tıkanması alveollerin içinde hava hapsine neden olabilmektedir. Alveoler basınç interstisyel basınçtan daha fazla olduğunda hava interstisyuma doğru hareket etmekte ve hilusa geçmekte (pnömomediasten), takiben de mediastende parietal plevradaki yırtılmalardan dolayı pnömotoraks gelişmektedir. Daha nadiren viseral plevradaki subplevral bleblerde yırtılma da görülebilmektedir, ancak KF'li hastalarda bleb veya kistlerin varlığıyla pnömotoraks görülmesi arasında zayıf bir ilişki vardır [1].

Pseudomonas aeruginosa ve *Burkholderia cepacia* solunum fonksiyonlarında ilerleyici bir düşüşe neden oldukları iyi bilinen etkenlerdir ve akciğer tutulumunu ağırlaştırmaları da pnömotoraks olasılığını arttırabilmektedir. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) astım benzeri bir duruma neden olarak pnömotoraksı kolaylaştırabilecek hava hapsine yol açmaktadır. İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlarla (dornaz alfa, tobramisin) pnömotoraks arasında da bir ilişki vardır. İnhal ajanların alınımından sonra bazı hastalarda FEV₁'de ani düşüş olabilmese bu riskle ilişkili olabilir [5]

Tanı

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

Tedavi

Hafif pnömotoraksı olan hastalarda sadece gözlem, nazal oksijen veya ince kateterle aspirasyon yeterli olabilir, ancak KF'li hastalarda bu yaklaşım genellikle başarısız-

lıkla sonuçlanır [1]. Plevral boşluğun boşaltılmasını sağlayacak bir göğüs tüpü yerleştirilmesi önerilen ilk tedavi şeklidir. Sadece göğüs tüpü drenajı ile yüksek oranda tedavi başarısızlığı (%37.6) görülmektedir [3]. Yüksek nüks oranları da düşünülürse, hastaların yaklaşık %70'i plörodezis gibi daha etkin bir tedavi yaklaşımına ihtiyaç duyarlar [3].

Cerrahi yaklaşım, en etkili yöntem olarak görülmekle beraber KF'li hastalarda komplikasyon oranları yüksek olabilmektedir [6]. Cerrahi yaklaşım, açık torakotomi, video yardımcı toraks cerrahisi, plörodezis ve büllerin rezeksiyonu, koterizasyonu veya lazerle yakılması gibi işlemleri kapsamaktadır. Cerrahi plörodezis en etkili yöntem olmakla beraber, eğer hasta cerrahiye tolere edemezse kimyasal plörodezis (örneğin talk ile) de uygulanmalıdır. Diğer taraftaki akciğerde pnömotoraks sık görülmekle beraber diğer hemitoraksa profilaktik plörodezis uygulaması rutin önerilmemektedir. Akciğer transplantasyonu gerekebilecek hastalarda plörodezis uygulanması transplantasyon için engel teşkil etmemektedir [7]. Pnömotoraksli hastalarda medikal ve cerrahi yaklaşımların karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışma olmaması bu konuda uluslararası bir çalışma ihtiyacına dikkat çekmektedir [6].

Pnömotoraks ile ilişkili olduğu bilinen durumların bilinmesi tedavi yaklaşımlarını etkilemektedir. ABPA ile ilişki bulunduğu için tüm hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir.

Pnömotoraks olan veya risk taşıyan hastalarda solunum fizyoterapistinin çok önemli bir rolü vardır. Fizyoterapistler ileri evredeki hastalarda aerosol ilaçların potansiyel riskleri konusunda dikkatli olmalıdır ve bronkospazm riski açısından ilaçların alımı sonrasında solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. Pnömotoraksli olan hastada havayollarındaki sekresyonların temizlenmesi dikkat-

le yapılmalıdır. Havayollarına pozitif basınç uygulanan tedavi yaklaşımlarının pnömotoraks yapabileceği konusunda çekinceler vardır. Bu çok nadiren yaşanan bir durum olmakla beraber pozitif ekspiratuar basınç veya perküsyon yerine yüksek frekanslı göğüs kompresyonu, aktif nefes teknikleri veya otojenik drenaj gibi alternatif sekresyon temizleme yöntemleri önerilmektedir. Ayrıca göğüs tüpü takılan hastalar ağrıdan dolayı derin inspiryum yapmaktan çekinebilirler, bu da mukus drenajına engel olabilir. Bu durum da hastanın altta yatan hastalığının ve sağlık durumunun kötüleşmesine neden olabilir. Fizyoterapistin havayolları sekresyonlarını temizlemek için hasta ile beraber konforlu ama aynı zamanda etkin bir metod bularak çalışması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Respiratory Care* 2009; 54: 618-27.
2. Stenbit A, Flume PA. Pulmonary complications in adults with cystic fibrosis. *Am J Med Sci* 2008; 335: 55-9.
3. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123: 217-21.
4. Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128: 720-8.
5. Althman GA, Alsaadi MM, Ho BL, et al. Evaluation of bronchial constriction in children with cystic fibrosis after inhaling two different preparations of tobramycin. *Chest* 2002;122:930-4.
6. Amin R, Noone PG, Ratjen F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007481.
7. Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference Report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 187-98.

KİSTİK FİBROZİSTE AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Akciğer transplantasyonu, terminal dönem akciğer hastalığı olan KF'li hastalar için yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştiren en önemli tedavi yaklaşımıdır.
- En iyi faydanın sağlanabilmesi için, hastaların erken zamanda transplantasyon için değerlendirilmesi gereklidir. FEV₁ <%30 olan, beslenme durumu ve egzersiz toleransı bozuk hastalar, transplantasyon ekibine danışılmalıdır. Ancak, kadınlar, küçük yaşta hastalar, hızlı kötüleşenler ve masif hemoptizi ya da sık pulmoner alevlenme gösteren hastalar, bu noktaya gelmeden nakil ekibiyle konsülte edilmelidir.
- KF'te akciğer transplantasyonu için az miktarda kesin kontraindikasyonlar vardır.
- Transplantasyon sonrası mortalitenin en sık nedeni birinci yılda enfeksiyonlar, birinci yıldan sonra da bronşiolitis obliterans'tır.

İlk kez 1963 yılında erişkinde yapılmaya başlanan akciğer transplantasyonu, ancak 1986 da pediatrik yaş grubunda uygulanmaya başlamıştır. Genel olarak akciğer nakli, diğer medikal tedavilere rağmen terminal dönem akciğer hastalığı veya hayatı tehdit eden pulmoner vasküler hastalığı olan seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır. En sık endikasyonlar, yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. Süt çocuklarında konjenital kalp hastalıkları en sık endikasyon iken, diğer yaş gruplarında kistik fibrozis (KF). Diğer endikasyonlar ise, pulmoner vasküler hastalıklar, interstisyel akciğer hastalıkları ve bronşiolitis obliterans'dır [1]. Genel olarak, akciğer transplantasyonu endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

KF, sistemik bir hastalıktır ve hastaların %95'ten fazlası solunum yetmezliğinden hayatını kaybetmektedir. Son yıllarda, akciğer transplantasyonu, terminal dönem akciğer hastalığı olan KF'li hastalar için yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştiren en önemli tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir [2].

KF'te erişkinlerde yıllık akciğer transplantasyon sayısı, tek ve çift taraflı yaklaşık eşit olmak üzere, ortalama 1700'dür [3]. 1990'lardan sonra transplant sayısı hızla artmış, ancak son yıllarda donör sayısındaki kısıtlılık nedeniyle sınırlı kalmıştır. Başlangıçta, total kalp-akciğer trans-

Tablo 1. Akciğer transplantasyonu endikasyonları

Kistik fibrozis
Konjenital kalp hastalıkları
Primer pulmoner hipertansiyon
Pulmoner vasküler hastalıklar
İdiopatik pulmoner fibrozis
Bronşiolitis obliterans
Surfaktan protein B eksikliğine bağlı gelişen infantil pulmoner alveolar proteinozis
Bronkopulmoner displazi

plantasyonu yapılırken, son yıllarda bilateral akciğer transplantasyonu tercih edilmektedir. Çift taraflı akciğer transplantasyonlarının yaklaşık yarısı KF'li hastalara yapılmıştır. Tek taraflı akciğer transplantasyonu, donör organ kullanımı sayısını artırmakta faydalıdır, ancak KF gibi süpüratif akciğer hastalıkları için uygun bir yöntem değildir. Çocuklarda akciğer transplantasyonu ise, çok az sayıdadır ve yılda yaklaşık 60-70 olgu bildirilmektedir ve bunların çoğu adölesan yaş grubundaki KF'li çocuklardır [4]. Nakil bekleyen olgu sayısı ile donör sayısı arasında büyük farklılık söz konusudur. Bu nedenle hem KF'li hastaları izleyen tedavi merkezleri, hem de transplantasyon yapacak ekibin, hasta için uygun transplant zamanını belirlemesi ve hastayı listeye alması son derece önemlidir [5].

Akciğer Nakli İçin Seçim

Akciğer transplantasyonu uygulanması için gerekli olan kriterler, uluslararası bir rehber olarak 1998 yılında yayınlanmıştır [6]. Akciğer nakli, KF'ye bağlı son dönem akciğer hastalığı olan ve maksimum tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalar için endikedir [5,6]. Aşağıdaki durumlar mevcutsa akciğer nakli düşünülebilir:

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

Birinci kriterdeki 2 yıllık süre, aslında akciğer kapasitesi kötü olan ve yaşamı 2 yıl öngörülen hastalarda, organ vericisi bulunabilecek ortalama bir süreyi işaret etmektedir.

Tablo 2. KF'te prognostik belirteçler

Klinik bulgu / laboratuvar testi	Belirteç
Spirometre	FEV ₁ , FVC
Egzersiz toleransının bozulması	6 dk yürüyüş mesafesi kısalması Egzersiz esnasında desatürasyon Maksimum oksijen tüketiminde azalma
Kan gazı	İstirahatte hiperkarbi İstirahatte hipoksi
Beslenme bozukluğu	Hipoalbuminemi Anemi Boy kısalığı Boya göre ağırlığın azalması
Hızlı kötüleşme	FEV ₁ 'de hızlı düşüş Sık alevlenme Küçük yaş
Cinsiyet	Kız
Enerji tüketimi artışı	İstirahatte taşikardi
Multisistem tutulumu	Karaciğer hastalığı Diabetes mellitus

Prognoz tahmini, çok sayıda yaşam analizlerinden elde edilmiştir. Bu çalışmalardan ilki 1992'de Kerem ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır [7]. Bu retrospektif analizde FEV₁ <%30, PaO₂ <55mmHg (7.3 kPa) veya PaCO₂ >50 mmHg(6.7 kPa) olan hastalarda 2 yıllık ölüm oranının %50'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir. FEV₁ değeri, en önemli mortalite belirteci olarak saptanmıştır. Erişkin çalışmalarında [8,9] ve bir pediatrik çalışmada [10] birçok bireysel faktörün de bağımsız prognostik kriter olduğu gösterilmiştir (Tablo 2). Kerem ve arkadaşlarının kriterleri minör değişikliklerle halen kullanılmaktadır. Kısaca FEV₁ <%30 olan, beslenme durumu ve egzersiz toleransı bozuk hastalar, transplant açısından değerlendirilmelidir. Bununla birlikte kadınlar, çok küçük hastalar, hızlı kötüleşenler ve masif hemoptizi ya da sık respiratuvar alevlenme gösteren hastalar, bu noktaya gelmeden nakil ekibiyle konsülte edilmelidir.

Çocuklarda yaşam süresi tahmininde birkaç önemli nokta vardır. Örneğin bir hastada tekrarlayan pnömotoraks atakları varsa, kötü prognostik kategoride değerlendirilmelidir.

KF'ye bağlı son dönem akciğer hastalığı olan çocuklarda, nefes almada zorluk, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı sık ve uzun süreli hastane yatışları, egzersiz kapasitesinin kısıtlılığı, oksijene veya non-invazif mekanik ventilasyona (NIMV) bağımlılık gibi nedenlerden dolayı yaşam kalitesi azalmıştır. Akciğer nakli sonrasında yaşam kalitesinde belirgin bir artış olduğu da gösterilmiştir [11]. Çocuklarda yaşam kalitesi analizlerini yapmak da uygulamak da daha zordur. Yeni çalışmalarda daha objektif değerlendirmeler yapılmıştır [12]. Fakat bu yaşam kalitesi skorumla sistemle-

Tablo 3. KF'te transplantasyon kontrendikasyonları**Kesin kontrendikasyonlar**

- Aktif malignansi
- Hepatit B veya C enfeksiyonu
- Ciddi akut hastalık
- Aktif tüberküloz
- Major psikiyatrik hastalık
- Diğer organ disfonksiyonları (Ciddi kardiyak, renal, hepatik hastalık)

Rölatif kontrendikasyonlar

- Ventilatöre bağımlı solunumsal yetmezlik
- Obesite (Vücut kitle indeksi 25 üzeri)
- Ağır beslenme bozukluğu (Vücut kitle indeksi 18 altı)
- HIV enfeksiyonu
- *Burkholderia cenocepacia* enfeksiyonu
- Multirezistan non tüberkülozis mikobakteri enfeksiyonu
- HLA antijen pre-sensitization
- Torasik cerrahi geçirme
- Uzun dönem yüksek doz steroid tedavisi
- Psikososyal zorluklar
- Ciddi osteoporozis veya kas iskelet hastalığı
- Diğer organların minor disfonksiyonu

ri henüz transplant değerlendirmelerinde uygulanmamıştır. Akciğer nakli için değerlendirmeye alınan bir hastanın psikolojik durumunun da uygun olması gereklidir.

Akciğer naklinde kesin bazı kontrendikasyonlar yanı sıra, hasta genelinde değerlendirilmesi gereken birkaç rölatif kontrendikasyon vardır [6]. Bu kontraendikasyonlar Tablo 3'te görülmektedir (Tablo 3). Balgamda *Burkholderia cenocapacia* varlığı, akciğer naklinde kesin kontraendikasyonlar listesinden çıkarılmıştır [13].

Donör Seçimi

Akciğer nakli bekleyen hasta ve donör sayısı arasında büyük farklılık vardır. İngiltere ve Amerika'da yapılan akciğer transplantasyon sayısından, üç kat daha fazla akciğer nakli bekleyen hasta vardır [13]. Akciğerler, vücuttaki diğer organlar içerisinde dış dünya ile devamlı temasta olan bir organ olması nedeniyle, akciğer nakli için ancak %20-30 kadarı uygun olmaktadır. Genellikle travma, enfeksiyon, sıvı yüklenmesi yada konsolidasyon nedeniyle hasar görebilmektedirler.

Orens ve arkadaşları, Uluslararası Kalp Akciğer Nakil Derneği'nin ("International Society for Heart and Lung Transplantation" (ISHLT)) önerileri doğrultusunda standart donör kriterlerini yayınlamışlardır [14]. Geleneksel olarak uygulanan bu kriterlerin çok kısıtlı olduğu, özellikle donörün sigara içme durumu, nakil öncesi dönemde uzun süre ventilatöre bağlı olup olmadığı, hatta akciğer grafisinde minör bulgular olup olmadığı konusunda bilgilerin yetersiz olduğu, bunların da nakil sonrası prognoz üzerine önemli kötü etkileri olduğu belirtilmiştir.

Amerika'da, donör akciğerlerinin bireylere nasıl bir sırayla takılacağı konusunda, büyük değişiklikler yapılmıştır. Listeye yazılma öncelik sırası yerine, hastalara yaşam skalası uygulanarak, transplant öncesi yaşam süreleri ve tahmini post transplant yaşam süreleri hesaplanmakta ve buna göre liste oluşturulmaktadır [15]. Çocuk yaş grubunda yaşam süresi tahmini ile ilgili yeterli çalışma olmadığından çocuklar bu uygulamanın dışında tutulmuştur. İlginç olarak bu yeni sistemin uygulanması ile KF'li hastalara daha çok transplantasyon yapılma şansı doğacaktır. Çünkü KF'li hastaların amfizemli, ya da KOAH'lı hastalara göre transplant öncesi yaşam süreleri daha kötü, fakat transplant sonrası yaşam sürelerinin ise daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir [16].

İngiltere'de donör akciğer seçimleri, kan grubu ve akciğer büyüklüklerinin uygunluğuyla birlikte bekleyen alıcının klinik durumlarına göre yapılmaktadır. Ayrıca beyin ölümü gerçekleşikten sonra organların optimal alınma süreleri ile ilgili çalışmalar da vardır [17]. Bunun dışında alternatif verici kaynakları da araştırılmaktadır [18]. Canlı vericiden lob transplantasyonu uygulamaları da, kadavra akciğerine benzer oranlarda faydalı olmaktadır [19]. Donöre verilen riskler nedeniyle bu metot ikincil bir tedavi yöntemi olarak ele alınmalıdır. Kalbi atmayan donörler ("Non-Heart-beating"), beyin ölümü kriterleri gerçekleşmiş ancak hem takip eden doktorlar hem de ailesinin

daha ileri medikal desteği gereksiz gördüğü kişiler olarak tanımlanmaktadır. Eğer organlarının bağışlanması söz konusu olursa, tıbbi desteğin kesilmesi ve ardından asistolinin gelişmesi ile ölüm onaylandıktan sonra hızlıca organları alınabilir. Bu işlem renal transplantasyonda iyi tanımlanmış bir tedavi metodudur ve akciğer transplantasyonunda uygulanımı da giderek artmaktadır [17,18].

Preoperatif Dönem

KF merkezlerinin amacı, transplantasyon bekleyen hastaları olabildiğince sağlıklı tutmak olmalıdır. Bu da sürekli ve yoğun bir bakım ve takip demektir. Uygun beslenme ve kemik yoğunluğunun korunması son derece önemlidir [20]. Bu faktörler, nakil sonrası bakımda temel noktalarıdır. Hastanın durumunda kötüleşme olursa, NIMV transplantasyon zamanına kadar kullanılabilir [21]. İnvazif ventilasyonun kullanımı ise daha tartışmalıdır. İnvazif ventile edilen hastaların posttransplant prognozları ventile edilmemiş hastalardan daha kötüdür. Ayrıca birçok hasta için ventilasyon sonrası dönemde uygun akciğer vericisi de bulunamamaktadır. Bu nedenlerden dolayı İngiltere'deki merkezler invazif ventilasyona karşı görüşe sahiptirler. Ancak bu uygulama ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Çünkü önemli olan etik nokta, transplantasyon ihtimalinin destekleyici tedavi ihtiyacının önüne geçmemesi gerektiğidir. Hastanın son günlerine geldiği açıkça ve akciğer transplantasyonu ihtimali uzaksa, hastanın transplant listesinden çıkarılması ve diğer desteklerin uygulanması düşünülmelidir.

Perioperatif Dönem

Erken nakil periyodundaki temel hedef, etkili immünyüpresyonu sağlamak, enfeksiyon riskini en aza indirmek, hastayı mümkün olduğunca hızlı rehabilite etmek ve örneğin böbrek gibi diğer organları da korumaktır. Tabii ki bunları sağlamak transplant ekibindekiler arasında çok sıkı bir ilişki ile mümkündür (Transplant hekimi, cerrah, yoğun bakım sorumlusuyla birlikte deneyimli hemşire ekibi ve torasik organ transplantı konusunda deneyimli radyolog ve patolog).

İmmünyüpresyon

Transplantasyon öncesi hastalara yükleme dozunda immünyüpresyon yapılmaktadır. Bunun için takrolimus yada siklosporin ile azotiopirin ya da mikofenolat mofetil kullanılmaktadır. Takrolimus ve siklosporin kalsinörin inhibitörleridir. Bu ilaçların metabolitleri sitoplazmik kalsinörine bağlanmaktadır ve farklı sitokinlerin (IL-2,3,4,5, TNF-alfa, IFN-gama, GM-CSF) transkripsiyonunu etkilemektedir ve böylece T hücre stimülasyonunu inhibe etmektedirler [22]. Hücre siklusu inhibitörleri (Azotiopürin ve mikofenolat mofetil), DNA, RNA ve pürin sentezini bozarak T ve B lenfosit proliferasyonunu engellemektedir.

Nakil işlemi sırasında ayrıca yüksek doz metil prednizolon uygulanmaktadır. Bazı merkezlerde ilaveten monoklonal antikorlar (basiliksımab, daklizımab) kullanılır.

maktadır. Bunlar T hücrelerindeki IL-2 reseptörlerine irreversibl olarak bağlanmaktadır. Bazı merkezlerde de anti-timosit globülin kullanılmaktadır [23]. Bu ajanların, ilk bir aydaki rejeksiyon riskini azaltabileceği, ancak infeksiyon riski ve ağırlığındaki artış ile daha sonraki yıllarda malignite riskinde artışa neden olabilecekleri dikkate alınmalıdır.

Anti-infektif Tedavi

KF'li hastalarda akciğer nakli döneminde uygun intravenöz antibiyotik profilaksisi gereklidir ve hastanın mobilize olup sekresyonları azalınca kadar devam edilmelidir [13,24]. Akciğerler çıkarıldığında da, toraks boşluğunu korumak amacıyla serum fizyolojikle veya bir antibiyotikli solüsyonla yıkamak faydalı olabilir. Transplant öncesi fungal kolonizasyon olduğu bilinenlere de, antifungal profilaksi eklemek, postoperatif fungal infeksiyon riskini azaltacaktır.

Yoğun Bakım Yönetimi ve Rehabilitasyon

Transplantasyon sonrası, ventilatör desteği alan hastalara inotropik destek genellikle gereklidir. Kardiyopulmoner by-pass yapılmışsa mutlaka verilmelidir. Hastanın relatif olarak hipovolemik olarak tutulması, akciğer ödemi gelişmesini engeller. Renal fonksiyonlar çok yakın izlenmeli, özellikle kalsinörin inhibitörleri alanlarda daha dikkatli olmalıdır. Nakil yapılan hastaların çoğunda erken dönemde geçici bir paralitik ileus tablosu oluşmaktadır. Ancak bunun distal ileal obstrüksiyona ilerlemesine izin verilmemelidir. Bu nedenle birçok merkezde çok erken dönemde düşük miktarda enteral beslenmeye geçilmektedir. Ayrıca bazı merkezler erken postoperatif dönem süresince bu beslemeye laktuloz veya N-asetil sistein de eklemektedirler [25]. Hastaların çoğu ilk 24 saat içinde ekstübe olabilmektedir. Sonrasında da hasta hızlı bir şekilde mobilize edilmelidir. Böylece biriken sekresyonların atılımı kolaylaşır. Ekstübasyondaki gecikme birkaç durumda olmaktadır. En önemli sebep primer graft yetersizliğidir (PGF). Klinik, fizyolojik ve radyolojik olarak akut respiratuar distres sendromuna benzer. PGF, transplant alıcılarının yaklaşık %10'unda gelişmektedir. Bu sıklık marjinal vericilerde ve akciğer iskemi süresinin 6 saati geçtiği durumlarda artmaktadır. Tanı klinik bulgulara ve diğer nedenlerin ekarte edilmesine dayanmaktadır. PGF'nin patofizyolojisi, alveoler kapiller kaçış ile ilişkilidir. Spesifik tedavisi yoktur, destek tedavi uygulanır [26].

Ekstübasyonu takiben amaç hastayı rehabilite etmektir. Daha sonrasında komplikasyonlar açısından izlem de çok önemlidir. En sık görülenler de alt solunum yolu enfeksiyonları ve akut rejeksiyondur. Merkezlerin çoğu hasta taburcu edilmeden önce en az bir kez bronkoskopik biyopsi ve lavaj uygulamaktadır. Komplikasyonsuz bir nakilde ortalama hastanede kalış süresi 2-3 haftadır. Çocuklarda ve diğer hastalıkları olanlarda bu süre biraz daha uzundur.

Posttransplant Dönem

Bu dönemdeki izlemin amacı, yeterli immüsupresyonun sağlanması, non-immün saldırılardan greftin korun-

ması, diğer organların immüsupressif tedavilerin istenmeyen etkilerinden korunması (özellikle renal yetmezlik) ve komplikasyonların izlenmesidir.

İmmüsupresyon

Transplant hastalarının çoğu, yaşamları boyunca üç immüsupressif tedavi almak durumundadır [3,4]. Bunlar, kalsinörin inhibitörü, hücre siklus inhibitörü ve prednizolondur. İmmüsupresyona bağlı infeksiyon riski ve malignite riski önemlidir. Ayrıca diğer bazı spesifik riskler de vardır.

Kalsinörin inhibitörlerinin terapötik sınırları dardır ve önemli yan etkileri vardır. Oral uygulama sonrası absorpsiyonu zayıftır ve bu KF'li hastalarda daha da belirgindir. Her iki ilaç da günde iki kez uygulanır, doz ayarlaması kan düzeyine göre yapılır. Ancak bu düzeylerin sistemik dağılımı tam yansıtmadığına dair yayınlar çıkmaktadır [27]. Son yıllarda siklosporin yerine takrolimus kullanma yönünde bir eğilim vardır. Bu eğilimin nedeni renal transplantasyonlarda biraz daha etkili bulunmasından kaynaklanmaktadır [28]. İki ilaç arasındaki açık bir farklılık ise yan etki profilleridir. Siklosporin sıklıkla hirsutismus ve diş eti hipertrofisi yapmaktadır. Bu durum özellikle kızlarda ve genç kadınlarda rahatsız edici bir durum yaratmakta ve psikolojik olarak da etkilediğinden ilacın düzenli alınmasında da isteksizliğe sebep olmaktadır. Ancak takrolimusta da nakil sonrası diabetes mellitus insidansı daha sık bildirilmektedir. Azatiopürin yerine mikofenolat mofetil kullanımının kardiyak ve renal transplant hastalarında akut rejeksiyon insidansını azalttığı bildirilmektedir. Çok merkezli bir çalışmada ise, akciğer nakil hastalarında mikofenolat mofetilin azatiopürine 6 aylık yaşam oranı ve akut rejeksiyon insidansı açısından bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir [29].

Anti-infektif Tedavi

Uygulamalar merkezler arasında değişkenlik göstermektedir. Yaklaşık 6 ay süresince nebülize anti-pödomonal antibiyotik (genellikle kolistin) kullanımı önerilmektedir. Tüm hastalar çeşitli antifungal profilaksiler almaktadır (oral itrakonazol ya da nebülize amfoterisin ve oral nistatin) [30]. Sitomegalovirus aktivasyonu açısından orta ya da yüksek riskli hastalara, yaklaşık üç ay boyunca profilaktik valgansiklovir verilmektedir [31]. Trimetoprim sülfometoksazol de 3 ay veya daha uzun süreyle *Pneumocystis carini* profilaksisi için kullanılmaktadır [32].

Akciğer transplantasyonu yapılan olgularda, özellikle ilk bir yıl içinde IgG ve IgM değerlerindeki düşüşün sık enfeksiyon ve hastaneye yatış ile orantılı olduğu gösterilmiştir [33].

Graftın İzlemi

Taburcu olduktan sonra hastalara portabl spirometre verilip günlük solunum fonksiyon testi yapmaları ve kaydetmeleri öğretilerek, %10'dan fazla düşüş olduğunda bildirmeleri gerektiği konusunda eğitim verilmektedir.

Hastada akut solunum semptomları geliştiğinde hızlı tanı ve tedavi son derece önemlidir. Akut rejeksiyonun klinik görüntüsü non-spesifiktir ve enfeksiyondan ayırt edilemez. Öksürük yorgunluk, hafif ateş ve akciğer fonksiyonlarında hafif azalma mutlaka değerlendirmeyi gerektirir [34]. Akciğer grafi bulguları başlangıçta normal olabilir. Ancak grafi bulguları olsa bile enfeksiyondan ayırt edilemez. Fraksiyone ekshale nitrik oksid konsantrasyonu ölçümünün akut rejeksiyonda non-invazif bir metot olduğu ileri sürülmüşse de duyarlılığı ve özgüllüğü açık değildir [35]. Hastaların çoğunda acil bronkoskopi, lavaj ve transbronşiyal biyopsi gereklidir. Uluslararası Kalp Akciğer Nakil Derneği tarafından rejeksiyonun değerlendirilmesi için biyopsilerde bir dereceleme sistemi geliştirilmiştir [36]. Perivasküler ve interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonunun varlığı A0'dan (akut rejeksiyon yok), A4'e kadar (ağır rejeksiyon) derecelendirilmiştir. İlaveten havayolu inflamasyonunun varlığı da, B0'dan B4'e kadar (ağır inflamasyon) derecelendirilmiştir. Biyopside orta-ağır rejeksiyon (A3, A4) varsa bu durum 3-5 günlük yüksek doz metil prednizolon tedavisi ile düzeltilebilmektedir. Bazen antitimosit globulin gibi daha yoğun tedaviler gerekli olabilmektedir. A2 düzeyindeki bir rejeksiyonda doğru yaklaşım konusu ise daha tartışmalıdır. Bazı merkezlerde kısa süreli oral prednizolon kullanılmaktadır [37]. A1 rejeksiyonlarda genellikle tedavi gerekmemektedir.

İnterstisyel değişiklik olmayan olgularda havayolu inflamasyonu varlığının önemi açık değildir. Ancak bunun sonradan gelişebilecek olan bronşolitise obliteransla ilişkisi olduğuna dair bazı yayınlar vardır [38]. Ayrıca yüksek doz steroide her zaman yanıt vermemektedir. Lavajlardaki enfeksiyon varlığı her zaman ciddiye alınmalıdır. Pozitif bakteri veya mantar kültürü durumlarında gerekli tedavi başlanmalıdır. BAL'da respiratuvar virüslerin saptanması daha sorunludur. Çünkü ancak birkaç tane spesifik antiviral ajan vardır.

Birçok merkezde, geleneksel olarak ilk yıl içinde asemptomatik hastalara rutin olarak bronkoskopi ve biyopsiler yapılmaktadır. Tartışmalı olan bu işlemlerin yapılmasının asemptomatik hafif rejeksiyon veya asemptomatik hafif enfeksiyonları saptaması konusunda şüphe yoktur ancak bu durumlarda tedavi verilmesinin uzun süreli prognoza etkisinin olup olmadığı da bilinmemektedir. 1997'de İngiltere'de Tam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sürveyans biyopsisi yapılan 75 hasta ile yapılmayanlar arasında bir farklılık saptanmamıştır [39]. Ancak bu çalışmada da sürveyans biyopsisi yapılmayan hastalara da, yapılanlar kadar biyopsi yapıldığı saptanmıştır. Bunun nedeni olarak da semptomatik dönemlerde daha fazla biyopsi yapılmış olması gösterilmiştir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, asemptomatik hastalarda biyopsiler ile rejeksiyon ve enfeksiyon yakalanma oranı %40 olarak bildirilmiştir.

Düşük dereceli rejeksiyonun klinik önemi bilinmemektedir. Hopkins ve arkadaşlarının [37] 128 hastada 1159 transbronşiyal biyopsiyi inceledikleri çalışmada, %24'ünde A1 rejeksiyon saptanmış ve bunların çoğunun

da asemptomatik hastalar olduğu bildirilmiştir. A1 rejeksiyonu olan bu hastaların %34.5'i daha sonra, yüksek dereceli rejeksiyona veya lenfositik bronşiolitise ilerlemiş. Ayrıca multipl A1 lezyonları olan hastaların %68'inde daha sonra bronşiolitise obliterans sendromu geliştiği gösterilmiştir.

Enfeksiyöz Olmayan Komplikasyonlar

Nakil sonrası erken ve geç dönemde farklı komplikasyonlar görülebilmektedir. Erken olanlar genellikle bronşial anastomozlarla ilgilidir [40]. Bronşial arter dolaşımının yokluğunda, anastomozun iyileşmesi pulmoner kollaterallerden retrograd akıma bağlıdır. Bu iyileşme steroidler ve nakil sonrası gelişen enfeksiyonlardan olumsuz etkilenmektedir. Nakilin erken günlerinde gelişen nekroz ve bunu takiben gelişen stenoz önemli komplikasyonlardır. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, özellikle anastomozların daha distalden uygulanması bu komplikasyonların insidansını azaltmıştır. Bronşial stenozun geliştiği en sık dönem, nakil sonrası 2-4 ay arasındadır. Tedavisi ise, balon dilatasyonudur ancak uzun süreli etki için tekrar uygulamalar gereklidir [41]. Darlık granülom oluşumuna bağlıysa, tekrarlanan lazer uygulamaları faydalı olabilir. Etkili olmazsa, genişleyebilen bir bronşial stent yerleştirilebilir [42]. Diğer erken komplikasyonlar, frenik sinir hasarı, vagal sinir hasarıdır. Frenik sinir hasarı ile diyafram fonksiyonu bozulurken, vagal sinir hasarı ile mide boşalmasında gecikme olmaktadır.

Nakil sonrası geç komplikasyonlar ise, malignite insidansının artması ve kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı böbrek yetmezliğidir. Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD), rölatif olarak benign B lenfosit proliferasyonundan, monoklonal lenfomaya kadar değişebilen heterojen bir klinik tablodur. Nadiren T hücre veya diğer hücre kökenli de olabilmektedir. İnsidansı akciğer nakillerinde diğer solid organ nakillerine göre daha fazladır ve çocuklarda erişkinlerden daha sık görülmektedir. Çocuk alıcılarda yaşamları süresince görülme sıklığı %7 olarak bildirilmiştir. İmmünsüpresyona bağlı olarak normal T hücre fonksiyonunun kaybı sonucunda, EBV ile enfekte B hücrelerinin klonal çoğalmasına bağlıdır. Daha önceleri mortalitesi yüksek olan PTLN'in 1 yıllık yaşam oranı %50 idi. Anti-B hücre monoklonal antikor tedavisi (Ritüksimab) ile yaşam oranları giderek artmaktadır.

Yaşam boyu immünsüpresyon yapılması kanser riskini artırdığı gibi, gelişen kanserler de daha agresif seyirli olmaktadır [41]. PTLN'ye ilaveten kardiyotorasik transplant alıcılarında gelişen en sık kanser tipleri cilt kanserleri, akciğer kanserleri, prostat kanserleri ve Kaposi sarkomudur. Transplant alıcılarının güneş ışığına çok maruz kalmamaları önerilmektedir.

Nakil sonrası kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı olarak böbrek yetmezliği çok yaygın bir komplikasyondur [3,4]. Böbrek toksisitesi açısından siklosporin ve takrolimus arasında fark yoktur. KF'li hastalar, önceden aminoglikozit kullanmış olmaları nedeniyle renal toksisiteye daha yatkındırlar. Böbrek yetmezliği tedavisi oldukça

güçtür. Böbrek yetmezliği geliştiğinde, kalsinörin inhibitörünün kesilmesi, alternatif immün süpresan olarak sirolimus veya everolimus geçilmesi önerilmektedir [43]. Ancak bu ilaçların uzun dönem etkinlikleri hakkında yeterli veri yoktur ve rejeksiyon riski veya bronşiolitis obliterans sendromu gelişme sıklığı henüz bilinmemektedir. Akciğer nakli sonrası görülen enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Transplant Dışı Komplikasyonlar

Transplanta giden KF'li hastalarda, KF ile ilişkili diğer komplikasyonlar açısından izleme devam edilmelidir. Özellikle kemik hastalığı, diyabet, büyüme geriliği KF'li hastalarda genel popülasyondan daha sık görülmektedir.

Uzun Süreli Prognoz

Diğer solid organ transplant alıcıları ile karşılaştırıldığında akciğer nakli yapılan hastalarda komplikasyon insidansı daha yüksektir [3]. Ayrıca çocuklardaki prognozun erişkinlerden daha kötü olduğuna dair veriler vardır. Ancak bu kısmen çocuklarda daha az transplantasyon yapılmasıyla ilişkili olabilir [4]. Örneğin transplantasyon bekleyen çocuklarda, median yaşam şansı 5-6 yılken, erişkinlerde 1 yıllık yaşam %75, 5 yıllık yaşam şansı %45'dir.

Posttransplant Bronşiolitis Obliterans

Transplantasyonun ilk yılında mortalitenin en sık nedeni, enfeksiyonlardır. Cerrahi komplikasyonların, ağır rejeksiyonun ya da primer graft disfonksiyonunun nihai sonucu enfeksiyondur. Birinci yıldan sonra ise ölümün en sık nedeni bronşiolitis obliterans (BO) [3,4]. Transplantasyonun beşinci yılından sonra yaşayanlarda %70'e kadar görülmekte ve genellikle solunum yetmezliğine ilerlemektedir. Kesin tanı, histolojik olarak tanımlanmaktadır. Ancak bunu göstermek her zaman mümkün olmamaktadır. Yeterli doku örneğini, transbronşial doku örneği almak nadiren yeterli olmaktadır. Açık akciğer biyopsisi de oldukça risklidir. Bu nedenle bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) denilen klinik bulguların tanımlandığı bir antite geliştirilmiştir [44]. BOS, aslında akciğer fonksiyonlarındaki irreversibl kaybı tanımlamaktadır. (Diğer nedenler ekarte edildikten sonra) ve BOS 0 p'den, BOS 3'e kadar değerlendirilmiştir (Tablo 5).

BO ve BOS daha önce kronik rejeksiyonun bir formu olarak tanımlanmıştır. Ancak BOS gelişimine katkıda bulunan birçok faktör vardır. Özellikle de reflü ya da enfeksiyonlar gibi nonimmün patolojiler, greft disfonksiyonuna yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda transplantasyon yapılanlarda gastroözefageal reflü hastalığının çok yüksek oranda görüldüğü ve reflü cerrahisi ile prognozun oldukça düzeldiği gösterilmiştir [45]. Ayrıca birkaç merkez düşük doz makrolit tedavisinin bir çok hastada greft fonksiyonunu iyileştirdiğini bildirmiştir [46]. Bunun mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. BO gelişen hastaların bir kısmı stabilize edilebilmekte ve kısıtlı akciğer fonksiyonları ile yıllarca yaşayabilmektedir. BO ya

Tablo 4. Akciğer nakli sonrası görülen nonenfeksiyöz komplikasyonlar

Erken dönem

- Anastomatik stenoz
- Frenik sinir yaralanması
- Vagal sinir yaralanması

Geç dönem

- Malignansi, özellikle lenfoproliferatif hastalık
- Nefrotoksisite
- Hipertansiyon
- Osteoporoz
- Büyüme geriliği (Çocuklarda)
- Diabetes mellitus
- Hiperürisemi, gut

Tablo 5. Bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) derecelendirilmesi

Derece	Tanımlama
BOS 0	FEV ₁ %90 üzeri ve FEF ₂₅₋₇₅ %75 üzeri
BOS 0-P	FEV ₁ %81-90 ve/veya FEF ₂₅₋₇₅ %75 altı
BOS 1	FEV ₁ %66-80
BOS 2	FEV ₁ %51-65
BOS 3	FEV ₁ %50 altı

da BOS transplantasyonu takiben geç ölümlerin en sık nedenidir. Bu da uzun dönem prognozun kötü olmasının en önemli nedenidir [3,4].

Retransplantasyon

Tekrarlayan akciğer transplantasyonu nadiren uygulanmıştır. [3,4] Bunun en önemli nedeni, organ bulunamaması ve ilave risk faktörlerinin varlığıdır [47]. Özellikle tekrarlayan cerrahi çok zor olmaktadır. Ayrıca, sistemik komplikasyonlar, örneğin renal disfonksiyonlar çok daha fazla görülmektedir.

Büyüme ve Gelişme

Transplantasyon merkezlerine başvuran çocukların çoğu, kronik hastalığa bağlı gelişme geriliğine sahiptir. Transplantasyon başarılı olsa bile, idamede kullanılan steroidler de lineer büyümeye etkilidir [48]. Bir çocukta rejeksiyon epizodları yoksa, büyüme hızını yakalayabilmek için mümkün olan en düşük steroid dozu tercih edilmelidir. Bu durumlarda büyüme hormonu kullanımı tartışmalıdır. Büyüme hormonunun akut rejeksiyonu tetikleyebileceği bildirilmektedir [49].

Psikososyal Durum

Kronik hastalıkları nedeniyle, fiziksel ve duygusal yönden immatür olan transplant alıcılarına, başarılı bir transplantasyon, daha önce yapamadıkları birçok şeyi yapma imkanı vermektedir. Bu dönem puberteye denk geldiyse,

değişikliklere adapte olmak daha zor olmaktadır [50]. Tedaviye uyum gösterilmemesi, kötü gidişin önemli bir nedenidir. Bu problemler özellikle 13-19 yaş grubu hastalarda daha sık görülmektedir. Birçok merkezde adölesanlar kendi tedavi ve bakımlarını yapmaları yönünde eğitilmekte ve tedaviye uyum açısında pratik noktalar öğretilmektedir [51].

Sonuç olarak, akciğer nakli terminal dönem KF'li erişkin ve çocuk hastalarda kabul edilen ve uygulanan bir tedavi yöntemi olmuştur. Prognoz yavaş bir şekilde iyileşmektedir ve halen diğer nakillerden geridedir. Ancak yine de, bu hastalarda yaşam kalitesini artırmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Faro A, Mallory GB, Visner GA, et al. American Society of Transplantation Executive Summary on Pediatric Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 285-92.
2. Aurora P, Carby Martin, Sweet S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Cur Opin Pulm Med* 2008; 14: 589-94.
3. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report, 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 956-67.
4. Aurora P. When should children be referred for lung or heart-lung transplantation? *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26: 116-8.
5. Minai OA, Budev MM. Referral for lung transplantation: a moving target. *Chest* 2005; 127: 705-7.
6. Yankaskas JR, Mallory GBJ. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest* 1998; 113: 217-26.
7. Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1992; 326: 1187-91.
8. Studer SM, Krishnan JA, Orens JB. Indications for lung transplant referral: physician attitudes. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 716-7.
9. Vizza CD, Yusef RD, Lynch JP, et al. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 819-25.
10. Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000; 16: 1056-60.
11. Smeritschnig B, Jaksch P, Kocher A, et al. Quality of life after lung transplantation: a cross-sectional study. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 474-80.
12. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol* 2003; 28: 535-45.
13. De Soya A, McDowell A, Archer L, et al. *Burkholderia cepacia* complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 1780-1.
14. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1183-200.
15. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Pro/Con debate: lung allocation should be based on medical urgency and transplant survival and not on waiting time. *Chest* 2005; 128: 407-15.
16. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351: 24-7.
17. Studer SM, Orens JB. Cadaveric donor selection and management. *Respir Care Clin N Am* 2004; 10: 459-71.
18. Egan TM. Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 3-10.
19. Barr ML, Schenkel FA, Bowdish ME, Starnes VA. Living donor lobar lung transplantation: current status and future directions. *Transplant Proc* 2005; 37: 3983-6.
20. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1097-103.
21. Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ, Machin A, Pryor JA, Hodson ME. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 2002; 19: 310-3.
22. Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2: 1323-7.
23. Brock MV, Borja MC, Ferber L, et al. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, anti-thymocyte globulin, and daclizumab. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1282-90.
24. Dobbin C, Maley M, Harkness J, et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J Hosp Infect* 2004; 56: 277-82.
25. Egan JJ, Woodcock AA, Webb AK. Management of cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Roy Soc Med* 1997; 90: 47-58.
26. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 161-5.
27. Nahsan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of Neoral V(2) monitoring: a review. *Transplantation* 2002; 73: S3-11.
28. Trede H, Klepetko W, Reichenspurner H, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 511-7.
29. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001; 71: 1772-6.
30. Dummer JS, Lazariashvili N, Barnes J, Ninan M, Milstone AP. A survey of antifungal management in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1376-81.
31. Humar A, Kumar D, Preiksaitis J, et al. A trial of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus prevention in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1462-8.
32. Faul JL, Akindipe OA, Berry GJ, et al. Recurrent *Pneumocystis carini* colonization in a heart-lung transplant recipient on long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 384-7.
33. Robertson J, Elidemir O, Saz EU, Gulen F, et al. Hypogammaglobulinemia: Incidence, risk factors, and outcomes following pediatric lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 754-9.
34. De Vito Dabbs A, Hoffman LA, Iacono AT, Zullo TG, McCurry KR, Dauber JH. Are symptom reports useful for differentiating between acute rejection and pulmonary

- infection after lung transplantation? *Heart Lung* 2004; 33: 372-80.
35. Verleden GM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Vanhaecke J. Accuracy of exhaled nitric oxide measurements for the diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 730-3.
 36. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, et al. For the Lung Rejection Study Group. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1-15.
 37. Hopkins PM, Aboyou CL, Chhajed PN, et al. Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1022-6.
 38. Husain AN, Siddiqui MT, Holmes EW, et al. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 829-33.
 39. Tamm M, Sharples LD, Higenbottam TW, Stewart S, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplantation: surveillance biopsies. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1705-10.
 40. Choong CK, Sweet SC, Zoole JB, et al. Bronchial airway anastomotic complications after pediatric lung transplantation: incidence, cause, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 198-203.
 41. Orons PD, Amesur NB, Dauber JH, Zajko AB, Keenan RJ, Iacono AT. Balloon dilation and endobronchial stent placement for bronchial strictures after lung transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 89-99.
 42. Kotloff RM, Ahya VN. Medical complications of lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23: 334-42.
 43. Snell GI, Lewvey BJ, Chin W, et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 540-6.
 44. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.
 45. Hartwig MG, Apel JZ, Davis RD. Antireflux surgery in the setting of lung transplantation: strategies for treating gastroesophageal reflux disease in a high-risk population. *Thorac Surg Clin* 2005; 15: 417-27.
 46. Shitrit D, Bendayan D, Gidon S, Saute M, Bakal I, Kramer MR. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1440-3.
 47. Brugiere O, Thabut G, Castier Y, et al. Lung retransplantation for bronchiolitis obliterans syndrome: long term follow up in a series of 15 recipients. *Chest* 2003; 123: 1832-7.
 48. Saland JM. Osseous complications of pediatric transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 400-15.
 49. Acott PD, Pernica JM. Growth hormone therapy before and after pediatric renal transplant. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 426-40.
 50. Wray J, Radley-Smith R. Beyond the first year after pediatric heart or heart-lung transplantation: changes in cognitive function and behavior. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 170-7.
 51. Durst CL, Horn MV, MacLaughlin EF, Bowman CM, Starnes VA, Woo MS. Psychosocial responses of adolescent cystic fibrosis patients to lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 27-31.

KİSTİK FİBROZİS VE FİZYOTERAPİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Fizyoterapi, KF'li hastaların tedavisinin önemli bir parçasıdır.
- 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 hastalarında kullanılan birçok pulmoner rehabilitasyon tekniği bulunmaktadır. Hangi yöntemin en uygun olduğu konusu kesin değildir. Her hasta düzenli değerlendirilerek, kendisi için uygun olan en iyi yöntem seçilmelidir.

Kistik fibroziste (KF) solunum sistemi ile ilgili semptomlar, sekresyon birikimi, egzersiz kapasitesinde azalma ve nefes darlığıdır [1]. Fizyoterapi, aşırı bronşiyal sekresyon, nefes darlığı, göğüs duvarı gerginliği ve azalan egzersiz toleransının tedavisinde yardımcı olur. Fizyoterapinin kısa dönem amaçları, havayolu obstrüksiyonunun azaltılması, KF'in havayolunda yaptığı biyokimyasal sonuçların azaltılması, havayolu direncinin azaltılması, egzersiz toleransının ve ventilasyonun geliştirilmesidir. Uzun dönemde ise, solunum probleminin ilerlemesinin geciktirilmesi ve optimal solunum fonksiyonlarının korunması amaçlanır [2]. Fizyoterapi, KF'li hastaların tedavisinin önemli bir parçasıdır. Uygulanan fizyoterapi yaklaşımları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların %90'ında fizyoterapi tedavinin bütünlüğü bir parçasıdır.

Havayolu Temizleme Teknikleri

Aşırı vizküz sekresyonlar ve yetersiz siliyer fonksiyonun birlikte görülmesi, tekrar eden enfeksiyonlar için potansiyel yaratır. Küçük havayollarında bu durum hipe-rinflasyona ve atelektaziye yol açabilir.

Havayolu temizleme tekniklerinin prensipleri, ekspiruar akımın artırılması, pozisyonlama, vibrasyon ve kollateral ventilasyon mekanizmalarına dayanır. Farklı tekniklerde prensiplerin hepsi ya da bazıları kullanılmaktadır. KF hastalarında kullanılan birçok havayolu temizleme tekniği bulunmaktadır. Hangi yöntemin en uygun olduğu konusu kesin değildir. Her hasta düzenli değerlendirilerek, kendisi için

Tablo 1. KF'te pulmoner rehabilitasyon

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

Tablo 2. KF'te kullanılan hava yolu temizleme teknikleri

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

uygun olan en iyi yöntem seçilmelidir [3]. Klinikte uygulanan havayolu temizleme teknikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Asemptomatik bebeklerde ve çocuklarda erken dönemden itibaren günlük tedavinin yararları gösterilmiştir. Erken tedavinin yararları, bebeğin tedaviye uyumu, ailenin bebeğin tedavisinde daha güvenli olması ve solunum problemlerinin erken fark edilmesidir [4,5].

KF'li hastalarda havayolu temizliğinin etkinliğini değerlendirmede solunum fonksiyonları, balgam miktarı (ağırlık/hacim), radyo-aerosol temizleme düzeyi, öksürme frekansı, yaşam kalitesi anketleri, antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon sıklığı ölçüm yöntemi olarak kullanılır [6].

Postürüel Drenaj ve Perküsyon

Küçük çocuklarda öksürme, sekresyonların taşınması ve atılımı için temel mekanizmadır. Erken dönemde kooperasyon eksikliğinden dolayı, postürüel drenaj, perküsyon ve vibrasyonu içeren pasif bronşiyal drenaj teknikleri uygulanır [7]. Bu uygulama, göğüs fizyoterapisinin klasik formudur. Postürüel drenaj manuel veya mekanik tekniklerle (perküsyon veya vibrasyon), gravite yardımcı pozisyonların kullanılmasını kapsar. Böylece mukusun arkasında hava akışını artırarak, sekresyonların santral solunum yollarına taşınması ve atılımı sağla-

nır [8]. Postür al drenajın yalnızca yapışkanlığı az olan aşırı miktarda mukus olduğu zaman kullanıldığı gösterilmiştir [9].

Postür al drenaj 12 farklı pozisyonda uygulanabilir. Genellikle olumlu gelişme elde edebilmek için, her bir postür al drenaj pozisyonunda en az 3-5 dakika uygulanmalıdır. Pediatrik hastalarda baş aşağı pozisyon, gastroözofageal reflüyü artırdığından, bronkospazm ve kalp ritminde değişikliklere neden olabildiğinden tercih edilmemelidir [10]. Beş yıllık bir çalışmada baş aşağı olan postür al drenaj pozisyonunu kullanmayan çocuklarda, kullananlara göre daha az solunum komplikasyonları olduğu gösterilmiştir [11]. Yan yatış pozisyonu ventilasyonu ve perfüzyonu artırmak için kullanılmaktadır. Tek taraflı akciğer hastalığı olan infantlarda, iyi olan akciğer üstte kaldığı zaman oksijenasyonun arttığı gösterilmiştir [12].

Perküsyon, tüm toraksa ve/veya etkilenen bölgelere uygulanan ritmik vuruşları içerir. Böylece sekresyon mobilize edilir. Ekspektoryasyon için öksürme veya zorlu ekspirasyon eklenir. Perküsyonun kullanımını ispatlayan iyi planlanmış, uzun dönem çalışmalar yetersizdir [13]. Manuel vibrasyon, akciğerin tedavi edilen bölgelerinden sekresyon atılımını sağlar. Perküsyon ile aynı mekanizma ile çalışır.

Aktif Solunum Teknikleri Döngüsü (ASTD)

Bronşiyal sekresyonların mobilizasyonunu ve atılımını sağlar. Solunum kontrolü, torakal ekspansiyon egzersizleri ve zorlu ekspirasyon tekniğinden oluşur. Solunum kontrolü, solunum yolu obstrüksiyonu ve yorgunluğun gelişmesini önler. Torakal ekspansiyon egzersizleri, maksimal inspirasyonu vurgulayan 3-4 derin nefestir. Akciğer hacmini artırarak distal havayolları ve kollateral kanallarda hava akımına direnci azaltır. Zorlu ekspirasyon tekniği açık bir glottise karşı yapılan bir veya iki zorlu ekspirasyondur. Fizyolojik mekanizma eşit basınç noktası ile açıklanır. Çocukların bir çoğu ekspirasyonu çok zorlu yapma eğilimindedir. Bu durum havayollarında obstrüksiyona neden olabilir. Döngü esnek özelliktedir ve bireye uygun ayarlanabilir. İki yaşından büyük çocuklara yardımcı ve yardımsız uygulanabilir. Bu yaştan sonra derin nefesler oyun şeklinde öğretilmeye başlanmalıdır. Bunlar kağıttan yapılmış rüzgar gülleri veya baloncuk yapma olabilir. Bu solunum egzersizlerinin amacı, aile ve çocuğa inspirasyon ve ekspirasyonu tanıtmak, derin ve yüzeysel nefes arasındaki farkı ayırt etmelerini sağlamaktır. ASTD, postür al drenaj pozisyonları ile birlikte kullanılabilir [6].

Otojenik Drenaj

Otojenik drenaj farklı akciğer volümlerinde yapılan solunum egzersizi ile ekspirasyonda mukus atılımını sağlar. Bu tekniğin amacı ekspire edilen hava akım hızlarını artırmak ve peribronşiyal basıncı düşük tutmaktır. Düşük akciğer volümlerinde yapılan solunum, daha periferde yer alan mukusun mobilizasyonunu sağlar. Tidal volüm ve

yüksek akciğer volümlerinde yapılan solunum egzersizi, orta ve üst havayollarından mukusu mobilize eder. Santral solunum yollarında yeterli mukus toplandığında, öksürme veya zorlu ekspirasyon ile atılır. Bu teknik ileri derecede kooperasyon ve kendi bedenini algılamayı gerektirdiğinden, her hasta için uygun olmayabilir [10].

Postür al drenaj ve perküsyonla karşılaştırıldığında otojenik drenaj hastalarda, daha kolay tolere edilmekte ve oksijen satürasyonunda daha az düşme sağlamaktadır. KF'li hastalarda yapılan bir çalışmada ASTD ile karşılaştırıldığında bir üstünlüğü saptanmamıştır [14].

Pozitif Ekspiratuar Basınç (PEP)

PEP terapisi, solunum yolu kollapsını önleme ve kollateral ventilasyonu artırmayı amaçlar. Böylece mukus atılımını artırır. PEP'in aynı zamanda KF'li hastalarda ventilasyon dağılımını artırdığı ve gaz karışımını geliştirdiği gösterilmiştir [15]. PEP aleti ekspiratuar dirençlerin yerleştirildiği tek yönlü kapakçık, ağızlık ve/veya maskeyi içerir. Ekspirasyon ortasında 10-20 cmH₂O'luk basınç ortaya çıkar. Basınç manometre ile izlenir. Tedavinin süresi ve sıklığı hastaya uygun bireysel düzenlenir. PEP terapisi, ASTD ve otojenik drenaj ile kombine edilebilir. KF'te PEP'in etkinliğini değerlendirmek için yapılan çalışmaların sonucunda geleneksel göğüs fizyoterapisine benzer sonuçlar elde edilmiştir [16,17]. 2006 yılında yayınlanan PEP ve diğer havayolu temizleme tekniklerini karşılaştıran kanıta dayalı dört incelemede, PEP ile diğer yöntemlerin üstünlüğü gösterilmemiştir [17]. Yapılan uzun süreli bir çalışmada, PEP ile PD ve perküsyon uygulamasının etkileri değerlendirilmiştir. Akciğer fonksiyonlarını koruma ve artırmada PEP daha etkili bulunmuş ve hastalar tarafından daha çok tercih edilmiştir [18].

Havayolunda Ossilasyon Sağlayan Aletler

Flutter, ekspirasyon sırasında PEP ile birlikte ossilasyonlar oluşturarak, sekresyon atılımını artırmaktadır. Flutter pipoya benzer bir alettir, ağızlık, koni şeklinde plastik hazne ve çelik toptan oluşur. Flutter etkisini ekspirasyon sırasında pozitif basınç, aralıklı hava akış hızı değişiklikleri ve bronşlarda 0.8 ve 25 cmH₂O'luk basınç oluşturarak gösterir. Bu üç etki sekresyonun santral solunum yoluna hareket etmesine yardımcı olur. Öksürme ve zorlu ekspirasyonları takiben sekresyonlar atılır. Yaratılan bu ossilasyonlar sadece cihazdaki hava akımından değil, aynı zamanda cihazın kullanıldığı açığa bağlıdır. Küçük çocuklar (6-10 yaş arası) flutter'ı kullanabilirler fakat en iyi ossilasyonu sağlamak için gerekli flutter'ın pozisyonunu ayarlamakta zorluk yaşamaktadırlar [19].

Flutter ile otojenik drenajın karşılaştırıldığı bir çalışmada sekresyon viskoelastisitesini azaltmada flutter daha etkili olmasına rağmen, iki yöntem arasında çıkarılan balgam miktarı farklı bulunmamıştır [20]. Diğer bir çalışmada, bir yıl süresince takip edilen hastalarda PEP kullanımının pulmoner fonksiyonları koruma, hastaneye başvuru ve antibiyotik kullanım sıklığı yönü ile flutter'dan daha etkili olduğu gösterilmiştir [21].

Yüksek Frekanslı Göğüs Duvarı Ossilasyonu (Vest)

Vest, şişebilen bir yelek, hava jeneratörü ve göğüs duvarı ossilatöründen oluşur. Saniyede 20 Hz eksternal göğüs duvarı ossilasyonu yapar. Kalın yapışkan sekresyonların atılımını sağlar. Akut alevlenme döneminde vest oksijen saturasyonunu düşürebileceğinden izlenmelidir. Aynı zamanda, yeni gastrostomi tüpü takılmış veya belirgin hemoptizisi olan hastalarda uygulanmamalıdır [22]. Bağımsız olarak kullanılması avantajlıdır ancak oldukça pahalı bir sistemdir. Mental retarde hastalarda iyi bir seçenek olabilir.

Bazı çalışmalar, yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonunun konvansiyonel göğüs fizyoterapisine göre daha fazla mukus temizliği sağladığını ve solunum fonksiyonlarının daha iyi olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, Vest sistemi ekspirasyon sonu akciğer hacmini azaltarak havayolu direncini artırır [23].

Noninvazif Mekanik Ventilasyon (NIMV)

Üst havayolundan maske kullanılarak ventilatör desteği sağlanır. NIMV inspiratuar kas kuvveti, oksijen saturasyonu, küçük solunum yolu fonksiyonlarını iyileştirmekte ve nefes darlığı algılamasını azaltmaktadır. NIMV sırasında ASTD uygulanabilir. Egzersiz sırasında da NIMV'dan yararlanılabilir. NIMV, hava yolu temizleme teknikleri sırasında nefes darlığı olan ve transplantasyon bekleyen hastalarda tercih edilebilir [24].

Egzersiz

Egzersiz, ventilasyonu artırır ve solunum yollarının açılıp kapanmasını sağlar ve sekresyonların atılımını hızlandırır. Solunum yolu temizleme teknikleri ile daha fazla sekresyon atıldığından onların yerine tercih edilmez [25].

Intrapulmoner Perküsyif Ventilasyon (IPV)

IPV, inhalasyon tedavisi ve toraks içinde perküsyon uygulaması ile etkisini göstermektedir. IPV ile bronkodilatasyon, öksürüğün stimülasyonu ve ventilasyonun dağılımı sağlanır; havayolu kollapsı önlenir. KF'li hastalarda IPV tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar çok kısıtlıdır. Hastanede yatan KF'li hastalarda yapılan bir çalışmada IPV'de, yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu ile karşılaştırıldığında, ıslak balgam ağırlığının daha fazla olduğu bulunmuştur [26].

Kas-iskelet Sistemi Problemlerine Yönelik Yaklaşımlar

Kas iskelet sistemi problemleri genellikle kemik mineralizasyon anormallikleri ve solunum fonksiyonlarının bozukluğuna bağlı değişen solunum mekanikleri nedeniyle ortaya çıkar.

Torakal ve spinal deformiteler

Akciğer hastalığı ilerledikçe, solunum işinin artması, hiperinflasyon ve öksürük, anormal postür, kas dengesizliği, ağrı ve yumuşak doku kontraktürlerine katkıda bulu-

nur. KF'li hastalarda sekonder problem olarak torakal kifoz, kas iskelet sistemi ağrıları ve artritler gelişebilir. Torakal kifozun KF'li kızlarda %77 ve erkeklerde %36 olduğu rapor edilmiştir. Omurga ve kostalarda oluşan gerginlik ve ağrı, ventilasyonu azaltabilir [27]. Kötü postür ve vücut ağırlığında azalma, havayolu temizliğini de etkileyebilir.

Postüral bozukluklar, ergenlik öncesi dönemde başlar ve pubertenin sonunda ortaya çıkar. Bu deformitelerden korunmak fizyoterapistlerin hedefi olmalıdır [28]. Az miktarda çalışma, kas iskelet sistemine yönelik uygulamaları değerlendirmiştir. Toraksa uygulanan germe ve mobilite eğitimi, akciğer hastalığının tedavisinde etkili bir yaklaşım olarak görülmektedir. Günlük yaşam aktivitelerinde sırasında kullanılacak ergonomik öneriler verilmelidir. Uygulamalar, akut alevlenmeleri azaltmaya yardımcı olabilir; kas kuvveti ve göğüs duvarı fonksiyonlarını geliştirerek, akciğer fonksiyonunu koruyabilir [29]. Lee ve ark.'nın 105 KF'li hastada yaptığı çalışmada, kas iskelet mobilizasyonu ve masaj tedavisinin akut etkisi değerlendirilmiştir. Tek tedavi seansının kronik ağrının ve nefes darlığının azalmasına katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir [30].

İnspiratuar Kas Kuvveti

Pulmoner hiperinflasyonun gelişmesi ile birlikte, havayolu obstrüksiyonu, inspiratuar kasların optimalden daha kısa uzunlukta çalışmalarına yol açar. Hastaların çoğunda görülen vücut ağırlığının azalması, solunum kas yorgunluğuna yol açabilir [31,32]. Inspiratuar kas eğitiminin yapıldığı bir çalışmada, inspiratuar kas kuvveti artmış [33]; diğer çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vital kapasite, total akciğer kapasitesi ve egzersiz toleransında artış gösterilmiştir [31,34]. KF'te yayınlanan sistematik analizde inspiratuar kas eğitimi zayıf kanıt olarak gösterilmiştir. Inspiratuar kas eğitiminin egzersiz kapasitesi, dispne ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin açık olmadığı rapor edilmiştir [35].

Periferik Kas Kuvveti

KF'li hastalarda periferik kas kuvveti zayıflığını rapor eden az sayıda çalışma vardır [31,36]. Sistemik inflamasyon, oksidatif stres, beslenme bozukluğu ve elektrolit dengesizliği kas zayıflığına katkıda bulunabilir. Aktivite yetersizliği periferik kas zayıflığına neden olan diğer bir faktördür [36].

Kemik Mineral Dansitesi

Yaşamın geç dönemlerinde egzersiz kapasitesinin azalması, nutrisyonel problemler ve uzun dönem kortikosteroid kullanımı sonucu, kemik mineral dansitesinde bir azalma görülür. Osteoporoz KF'li hastalarda %50-70 arasında görülür ve akciğer transplantasyonu listesinden çıkarılma kriteridir. Yapılan bir çalışmada, KF'li yetişkinlerde enerji harcaması ile kemik mineral dansitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [37]. Ağırlık taşıma egzersizlerinin yapılması kemik gelişimi için en etkili yöntemlerden biridir [38].

Üriner İnkontinans

Stres üriner inkontinans yetişkin KF'li kadınlarda görülen yaygın bir semptomdur [39]. Fiziksel aktivite ve özellikle öksürme gibi zorlu ekspiratuar manevralar problemin artmasına neden olabilir. Kadınlara takipleri sırasında inkontinansın varlığı mutlaka sorulmalıdır. Tedavisinde, pelvik taban kas egzersizleri yararlıdır [40].

Egzersiz Eğitimi

KF'li hastalarda egzersizin olumlu etkileri uzun süredir bilinmektedir. Hafif şiddetli KF'li hastalarda egzersiz toleransı normaldir. Hastalık ilerledikçe, solunum fonksiyonlarının bozulması ile birlikte egzersiz toleransı azalır. KF'de egzersiz intoleransına neden olan çok sayıda faktör vardır. Solunum fonksiyonları, beslenme durumu, bronşiyal kolonizasyon ajanları, serum elektrolit bozukluğu, hipoksi, kortikosteroid kullanımı ve tedaviye katılım bunda rol oynamaktadır [41].

Bir egzersiz programı, kardiyorespiratuar uygunluğu artırabilmek için yeterli şiddet, frekans ve sürede olmalıdır. Yayınlanan rehberlerde, şiddet zirve iş kapasitesinin %50'si, maksimal oksijen alınımının %50-60'ı veya zirve kalp hızının %70-85'inde ve en az haftada 3 gün 20-60 dakika olmalıdır.

KF'te egzersizin yararları arasında kardiyorespiratuar uygunlukta artma, ventilatuar kas endüransında artma, nefes darlığında azalma, balgam temizliği ve ekspiratuar akım hızında artma, normal vücut postürünü koruma, kas kütlesi ve kuvvetinde oluşan artışla, vücut imajında gelişme, iyi olma hali, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesinde artma yer almaktadır.

Düzenli fiziksel aktiviteye erken yaşta başlanması çok önemlidir. Bütün hastalara aktif yaşam tarzı ve spor yapma önerilir. Düzenli aerobik egzersizin, aerobik kapasiteyi geliştirmede ve pulmoner fonksiyonları korumada pozitif etkileri vardır. Özellikle aerobik uygunluğu iyi olan hastaların, alevlenmeleri daha hafif geçirdiği belirtilmektedir [42]. Klijn ve ark. hafif ve orta şiddetli KF hastalarda, anaerobik eğitim sonrasında pulmoner fonksiyonlarda değişiklik olmadan, aerobik ve anaerobik performansta artma ve iyi olma halinde gelişme göstermişlerdir. Bu çalışma KF'te egzersiz programı planlanırken, anaerobik komponentte egzersizin de dahil edilmesi gerektiğini göstermektedir [43].

KF'li hastalarda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Egzersiz testlerinin bu hastalarda fonksiyonel statü ve prognozu değerlendirmede iyi bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Egzersiz testleri, hastalığın ciddiyetini belirlemede, aerobik uygunluğu ve fonksiyonel egzersiz kapasitesini saptamada, kardiyorespiratuar yanıtların uyumunu değerlendirmede, egzersiz önerisinde bulunmada ve hastalığın ilerlemesini değerlendirmede bir çok merkezde kullanılan standart bir sonuç ölçümüdür [44].

Egzersiz programlarının değerlendirilmesi, bu hastalarda bir çok egzersiz testi yönteminin kullanılmasına yol açmıştır. Solunum gaz analizini de içeren laboratuvar temelli maksimal egzersiz testi altın standart olarak kal-

maktadır. Fakat klinik ortamda her zaman kullanılamamaktadır. KF'li hastalarda kullanılan bir çok saha testi vardır. Modifiye mekik testi dereceli bir testtir; çoğunlukla maksimaldir. Dereceli artmayan diğer testler ise, altı dakikalık yürüme testi ve üç dakika basamak testidir.

Pianosı ve ark. 28 KF'li hastayı beş yıl boyunca her yıl yapılan egzersiz testleri ile izlemişlerdir. Egzersiz sırasında zirve oksijen tüketiminde yıllık 32 ml/kg/dk azalma olan hastaların sekiz yıllık mortalite oranı %60 olarak tanımlanmıştır. Zirve oksijen tüketimindeki azalma ve birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁)'deki azalma hızı ile yaşam süresi arasında ilişki olduğu bulunmuştur [45].

Egzersiz tipinin seçimi, çocuğun isteklerine, becerilerine ve imkanların ulaşılabilirliğine göre yapılmalıdır. Kolların kullanılmasını sağlayan ve derin nefes alınmasını sağlayan sporlar, özellikle daha etkilidir. Aerobik egzersiz eğitimi (trambolin, koşu, bisiklet, jogging, aerobik dans, tenis, yüzme, takım sporları: futbol, basketbol, voleybol), beden eğitimi derslerine katılım ve rekreasyonel aktiviteler, anaerobik egzersiz eğitimi, kuvvetlendirme ve germe egzersizleri önerilmektedir.

Fiziksel aktivitenin yetersizliği, egzersiz intoleransını etkileyen bir faktördür. KF'li hastalarda istirahat enerji harcamasının arttığı gösterilmiştir. Enerji harcaması, pulmoner alevlenmelerde daha fazla artmaktadır. Troosters ve ark.'nın yetişkin KF'lilerde yaptığı bir çalışmada, bütün hastaların egzersiz toleransının azalmasına rağmen, %35'inin inaktif olduğunu göstermişlerdir. Kontrol grubu ile farklılığın özellikle orta şiddetli ve şiddetli aktivitelerde ortaya çıktığını bildirmişlerdir [36].

İnhalasyon Tedavisi

Havayolu temizleme teknikleri öncesi ve/veya sırasında inhalasyon tedavisinden yararlanılabilir. İnhalasyon tekniği, hasta ve ailesine öğretilir; düzenli aralıklar ile kullanımı kontrol edilir. İnhalasyon tekniğinin doğru yapılması, hastanın yaşı, yetenekleri, öğrenme isteği ve hastalığın şiddetine bağlıdır.

Dornaz alfa, KF'te pürülan sekresyonların vizkozitesini azaltır. Yapılan bir çalışmada, dornaz alfa'nın inhalasyonundan 30 dakika sonra yapılan havayolu temizleme tekniğinin, havayolu açıklığını sağladığı gösterilmiştir [46].

Tedaviye Katılım

Özellikle KF'li hastaların tedavisi antibiyotikler, ek enzim alımı, yüksek yağ ve kalorili diyet, inhalasyon tedavisi ve havayolu temizleme tekniklerini kapsar. Her bir tedaviye hastanın ve ailesinin uzun süre katılımı gerekir. Pediatrik popülasyonda katılım ciddi bir problemdir. KF'li hastalarda havayolu temizleme tekniklerine katılım %50'nin altındadır. Birçok faktör katılımı etkiler. Bunlar hastalık ve vücut hakkında yetersiz bilgi, psikososyal direnç ve kognitif fonksiyonlardır [47]. Bu amaçla hastanın ihtiyaçları dinlenmeli, hasta ve ailesinin isteklerini göz önünde tutarak tedavi programını düzenlenmelidir [48,49].

KAYNAKLAR

1. Boucher RC, Knowles MD, Yankaskas JR. Cystic Fibrosis. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA; eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000; 1291-323.
2. Dodd ME, Prasad SA. Physiotherapy management of cystic fibrosis. *Chronic Respir Dis* 2005; 2: 139-49.
3. Arıkan H. Kistik fibroziste pulmoner rehabilitasyon. *Katki Pediatri Dergisi* 2002; 2-3: 289-95.
4. Samuels S. Physiotherapy for children with cystic fibrosis. *Ped Respir Rev* 2000; 1: 190-6.
5. Prasad SA, Main E, Dodd ME; Association of Chartered Physiotherapists. Finding consensus on the physiotherapy management of asymptomatic infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 236-44.
6. Homnick DN. Making airway clearance successful. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 40-5.
7. Oberwaldner B. Physiotherapy for airway clearance in paediatrics. *Eur Respir J* 2000; 15: 196-204.
8. Pryor JA, Prasad SA. *Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems*. London: Churchill Livingstone, 2002.
9. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J* 1999; 14: 452-67.
10. McIlwaine M. Chest physical therapy, breathing techniques and exercise in children with CF. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 8-16.
11. Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, et al. Chest physiotherapy in infants with cystic fibrosis: to tip or not: a five year study. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 208-13.
12. Davies H, Kitchman R, Gordon I, Helms P. Regional ventilation in infancy: reversal of adult pattern. *N Engl J Med* 1985; 313: 1626-8.
13. van der Schans C, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001401.
14. Miller S, Hall DO, Clayton CB, Nelson R. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. *Thorax* 2005; 50: 165-9.
15. Darbee JC, Ohtake PJ, Grant BJB, Cerny FJ. Physiologic evidence for the efficacy of positive expiratory pressure as an airway clearance technique in patients with cystic fibrosis. *Phys Ther* 2004; 84: 524-37.
16. Savcı S, Binli M, İnal İnce D, Arıkan H, ve ark. Kistik fibrozisli hastalarda eşik pozitif ekspiratuar basınç tedavisinin etkinliği. *Fizyoter Rehabil* 2005; 16: 67-73.
17. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006; 100: 191-201.
18. Christensen EF, Nedergaard T, Dahl R. Long-term treatment of chronic bronchitis with expiratory mask and chest physiotherapy. *Chest* 1990; 97: 645-50.
19. Marks JH. Airway clearance devices in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 17-23.
20. App EM, Kieselmann R, Reinhardt D, et al. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy: flutter vs autogenic drainage. *Chest* 1998; 114: 171-7.
21. McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D, Davidson AG. Long-term comparative trial of positive expiratory pressure versus oscillating positive expiratory pressure (flutter) physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 138: 845-50.
22. Woo MS. High frequency chest compression and PEP. *Pediatr Pulmonol* 2004; 26: 152S-3S.
23. Dosman CF, Jones RL. High-frequency chest compression: a summary of the literature. *Can Respir J* 2005; 12: 37-41.
24. Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G, et al. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58: 880-4.
25. Salh W, Bilton D, Dodd M, Webb AK. Effects of exercise and physiotherapy in aiding sputum expectoration in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1989; 44: 1006-8.
26. Varekojis SM, Douce FH, Flucke RL, et al. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respir Care* 2003; 48: 24-8.
27. Tattersall R, Walshaw MJ. Posture and cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2003; 96: 18S-22S.
28. Massery M. Musculoskeletal and neuromuscular interventions: a physical approach to cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2005; 98: 55S-66S.
29. Demry A, Ben Ami S, Levi M, Eizenstadt I, et al. Chest strength and mobility training: a new approach to airways clearance. *J Cyst Fibros* 2006; 5: S371.
30. Lee A, Holdsworth M, Holland A, Button B. The immediate effect of musculoskeletal physiotherapy techniques and massage on pain and ease of breathing in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 79-81.
31. Pinet C, Cassart M, Sicilia P, Lamotte M, et al. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 989-94.
32. Dunnick MA, Doeleman WR, Trappenburg JCA, de Vries WR. Respiratory muscle strength in stable adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 31-6.
33. Dunnick MA, Doeleman WR, Trappenburg JC, de Vries WR. Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 2001; 95: 31-6.
34. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2004; 126: 405-11.
35. Reid WD, Geddes EL, O'Brien K, Brooks D, Crowe J. Effects of inspiratory muscle training in cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Rehabil* 2008; 22: 1003-13.
36. Troosters T, Langer D, Vrijzen B, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009; 33: 99-106.
37. Elkin SL, Williams L, Moore M, et al. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99: 309-14.
38. Hind K, Truscott JG, Conway SP. Exercise during and adolescence: a prophylaxis against cystic fibrosis-related low bone mineral density? Exercise for bone health in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 270-6.
39. Dodd ME, Langman H. Urinary incontinence in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2005; 98: 28S-36S.
40. Cornacchia M, Zenorini A, Perobelli S, et al. Prevalence of urinary incontinence in women with cystic fibrosis. *BJU Int* 2001; 88: 44-8.
41. Gulmans VA, de Meer K, Brackel HJ, Faber JA, Berger R, Helders PJ. Outpatient exercise training in children with cystic fibrosis: physiological effects, perceived competence, and acceptability. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 39-46.

42. Orenstein DM, Higgins LW. Update on the role of exercise in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 519-23.
43. Klijn PH, Oudshoorn A, Ent vdCK, et al. Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125: 1299-305.
44. Baraldi E, Carraro S. Exercise testing and chronic lung diseases in children. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 196S-8S.
45. Pianosi P, le Blanch J, Almuder A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60: 50-4.
46. van der Giessen LJ, Jongste JC, Gosselink R, et al. RhDNase before airway clearance therapy improves airway patency in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 624-30.
47. Bernard RS, Cohen LL. Increasing adherence to cystic fibrosis treatment: a systematic review of behavioral techniques. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 8-16.
48. White D, Stiller K, Haensel N. Adherence of adult cystic fibrosis patients with airway clearance and exercise regimens. *J Cystic Fibros* 2007; 6: 163-70.
49. Williams B, Mukhopadhyay S, Dowell J, Coyle J. From child to adult: an exploration of shifting family roles and responsibilities in managing physiotherapy for cystic fibrosis. *Soc Sci Med* 2007; 65: 2135-46.

KİSTİK FİBROZİSTE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'te gastrointestinal sistem tutulumu yapışkan ve koyulaşmış luminal sekresyonlara bağlı gelişmektedir ve gastrointestinal, pankreas ve karaciğer tutulumu ön plandadır.
- Mekonyum ileusu KF'in en erken klinik bulgusudur. Mekonyum ileusu olan hastaların büyük çoğunluğunda neden KF'tir.
- Ekzokrin pankreatik yetmezlik hastaların büyük kısmında görülür.
- Karaciğer hastalığı erken gelişen ve sık bir komplikasyondur ve pulmoner nedenler dışındaki en önemli ölüm nedenidir.
- Portal hipertansiyon KF karaciğer hastalığının en sık ve en ağır komplikasyonudur.
- Ursodeoksikolik asit karaciğer hastalığı olan KF hastalarında halen kullanılan tek uygun tedavidir.
- Dekompanze siroz ve hepatik sentez yetmezliği gelişen hastalar, karaciğer transplantasyonu yönünden deneyimli bir merkeze gönderilmelidir.

Kistik fibroziste (KF) gastrointestinal sistem tutulumu esas olarak yapışkan ve koyulaşmış luminal sekresyonlara bağlı gelişmekte olup, gastrointestinal, pankreas ve karaciğer tutulumu ön plandadır.

Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal tutulumda intestinal obstrüksiyona neden olan veya olmayan değişik klinik tablolar görülmektedir [1].

İntestinal obstrüksiyona neden olan tablolar:

- Mekonyum ileusu
- Jejunal, ileal atrezi-stenoz, volvulus
- Mekonyum tıkaç sendromu
- Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- İnvajinasyon
- Fibrozan kolonopati

İntestinal obstrüksiyona neden olmayan tablolar:

- Gastroözefageal reflü
- Duodenogastrik reflü
- Gastrit, duodenit, ülser
- Apendisit

- Rektal prolapsus
- Malabsorpsiyon
- Pnömotozis intestinalis

Mekonyum İleusu

KF'in en erken klinik bulgusu olup, %10-20 oranında görülmektedir [2,3]. Mekonyum ileusu olan hastaların büyük çoğunluğunda neden kistik fibrozistir [4,5]. Pankreatik yetmezlik ve $\Delta F508$ mutasyonu ile arasında pozitif ilişki mevcuttur [6]. İlk çocukta mekonyum ileusu varsa daha sonraki çocuklarda görülme insidansı artar. Yapışkan ve koyulaşmış mekonyuma bağlı olarak distal ince bağırsakta tıkanma ve proksimalde genişleme olmaktadır. Kolona mekonyum geçişinin olmaması, kolonun normal kalibrasyonda gelişimini önleyerek mikrokolona yol açmaktadır. Klinik olarak yenidoğanlarda karın şişliği, safralı kusma ve ilk 48 saatte mekonyum çıkışının olmaması ile bulgu verir. Vakaların yaklaşık yarısında komplike mekonyum ileusu görülmekte olup, bu hastalarda volvulus, iskemi, nekroz, perforasyon ve mekonyum peritoniti gelişebilmektedir. Peritona dağılan mekonyum skrotuma gelerek mekonyum hidroseline yol açabilir. Abdominal grafilerde distal intestinal obstrüksiyon ve sağ alt kadranda köpüksü görünüm (terminal ileumda koyulaşmış mekonyum ve hava karışımı) karakteristiktir. İntrauterin dönemde perforasyon ve mekonyum peritoniti gelişmişse grafilerde abdominal ve skrotal kalsifikasyonlar saptanabilir. Kontrastlı grafilerde mikrokolon ve distal ileumda çok sayıda mekonyum tıkaçları (dolma defekti) görülür. Suda eriyen kontrast madde (Gastrografin enema, Hypaque enema) ile lavman uygulaması hem tanı hem de tedavide yararlıdır. Enema ile düzelme olmazsa cerrahi tedavi gereklidir [1,7].

Mekonyum Tıkaç Sendromu

Koyulaşmış mekonyuma bağlı kolonda obstrüksiyon olmasıdır. Mekonyum tıkaç sendromu olan hastaların %25'inde neden KF'tir [8]. Ayrıca Hirschsprung hastalığı, prematürite ve maternal MgSO₄ tedavisinde de mekonyum tıkaç sendromu gelişebilmektedir. Kontrastlı grafilerde kolon kalibrasyonu normal olup, mekonyum tıkaçlarına bağlı kolonda dolma defektleri görülür. Kontrast

madde ile lavman sırasında tıkaçlar mobilize olarak obstrüksiyon açılabilir [1].

Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu (DiOS)

İlk defa 1962 yılında Jensen tarafından "mekonyum ileus ekivalanı" olarak tanımlanmıştır [9]. KF'li büyük çocuklar ve genç erişkinlerde %10-20 oranında görülmekte olup, yapışkan ve koyulaşmış gaitaya bağlı gelişen distal intestinal obstrüksiyondur. Koyulaşmış intestinal sekresyonlar, pankreatik yetmezlik, sindirilmemiş gıda artıkları, dehidratasyon ve fekal staza bağlı gelişmektedir [10,11]. Klinik olarak,

- Abdominal distansiyon ve gaz
- Kabızlık
- Tekrarlayan, kramp tarzında sağ alt kadranda ağrı
- Sağ alt kadranda palpe edilen kitle (terminal ileum çekum)
- Tam obstrüksiyon gelişirse akut bir tablo ve safralı kusma ile karakterizedir.

Abdominal grafilerde dilate ince bağırsak segmentleri ve hava-sıvı seviyeleri ile ileoçekal bölgede yumuşak doku kitlesi (köpüksü görünüm) görülür [10,12]. Suda çözünen kontrast madde ile kolon grafisi tanı ve tedavide yararlıdır. Yine kontrast madde ile birlikte 1:1 veya 2:1 oranında %10'luk N-asetilsistein içeren enemalar obstrüksiyonun açılmasında kullanılmaktadır [13]. Tam obstrüksiyon enema ile düzelmezse cerrahi tedavi gereklidir. Kronik tedavide oral polietilen glikol solusyonları, gaita yumuşatıcıları ve lif takviyesi yararlıdır [14].

İnvajinasyon

KF'li hastalarda görülme oranı yaklaşık olarak %1'dir. İdiyopatik invajinasyon sıklıkla 2 yaşından önce görülürken KF'te tipik olarak 4 yaşından sonra ortalama 10 yaş civarında görülür [15,16]. Genelde ileokolik olup, terminal ileumda yapışkan fekal artık ve büyümüş lenfoid folliküllere bağlı gelişmektedir. Yine kronik genişlemiş, şiş apendiks de invajinasyona yol açabilir. Klinikte aralıklı, kramp tarzında karın ağrısı ve kanlı gaita görülür. Ancak genişlemiş hipotonik kolon ve kronik fekal distansiyon nedeniyle idiyopatik invajinasyona göre semptomlar daha hafif olabilir. Abdominal grafilerde hastaların %50-60'ında anormal intestinal gaz dağılımı ile birlikte yumuşak doku kitlesi görülür. İnce bağırsak obstrüksiyon bulguları %25 hastada mevcuttur. Ultrasonografide transvers kesitlerde "target" görünümü, longitudinal kesitlerde "pseudokidney" görünümü invajinasyon için karakteristiktir. Tedavide floroskopi eşliğinde hava veya kontrast madde ile redüksiyon uygulanır. Düzelmeyen hastalarda cerrahi tedavi gereklidir [10,17].

Fibrozan Kolonopati

İlk olarak 1990-1994 yıllarında kronik karın ağrısı olan KF'li hastalarda kolonik striktür ve fibrozis tanımlanmıştır [18]. Nedeni tam olarak bilinmese de yüksek doz pankre-

atik enzim tedavisi (>10.000 IU lipaz/kg/gün) suçlanmaktadır [19,20]. Sağ kolon tutulumu mevcut olup, klinik olarak karın ağrısı, şişkinlik, kabızlık, ishal ve kanlı gaita ile karakterizedir. Radyolojik olarak; mukozal düzensizlik, kolonda kılma, daralma ve normal haustral yapının kaybı ile kolon duvarında kalınlaşma mevcuttur. Histolojide şiddetli submukozal inflamasyon, fibrozis ve muskularis mukoza kaybı görülür. Tedavide pankreatik enzim dozu ayarlanmalı; 2.500 IU lipaz/kg/doz veya 10.000 IU lipaz/kg/gün'ün altında tutulmalıdır. Düzelmeyen vakalarda ise cerrahi tedavi gereklidir [1,7,21].

Gastroöfageal Reflü

Gastroöfageal reflü KF'li hastalarda sık (%26.5-50) görülmektedir. Öksürük ile abdominal basıncın artması, uygulanan postural drenaj-fizyoterapi ve kullanılan ilaçlar gastroöfageal reflü gelişimini kolaylaştırmaktadır [22]. Gastroöfageal reflü anemi, ösefajit, ösefageal striktür ve Barret ösefagusu gibi komplikasyonlara yol açarak kistik fibrozis hastalarındaki morbiditeyi artırmaktadır [23,24]. Tedavide reflüyü artıran yiyecek ve ilaçlardan kaçınma, H₂ reseptör antagonisti / proton pompa inhibitörleri kullanılmakta olup, düzelmeye sağlanamazsa cerrahi tedavi uygulanmaktadır [7,25].

Gastroduodenal Hastalık

KF'li hastalarda gastrik hiperasidite ve duodenal HCO₃ sekresyonundaki azalmaya bağlı olarak gastrit, duodenit, ülser ve duodenal anormallikler (mukozal foldlarda kalınlaşma, mukozal foldlarda nodüler yapı, uzun ve biçimi bozulmuş duodenal luplar) görülebilir. Ancak anormal gastrik mukus sekresyonu ve artmış antibiyotik kullanımına bağlı olarak *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda artış görülmemektedir [1,26].

Apendisit

KF'li hastaların çoğunda apendikte koyulaşmış mukoid sekresyon birikmesine bağlı distansiyon görülür [27]. Bu nedenle rutin sonografilerde inflamasyon veya lokal hassasiyet olmadan genişlemiş apendiks sık rastlanmaktadır. Ancak akut apendisit insidansı kistik fibrozisli hastalarda (%1-2) genel populasyona (%7) göre daha düşüktür. Koyulaşmış sekresyonların apendisite karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir [28]. Bununla birlikte kistik fibrozisli hastalardaki sık antibiyotik kullanımı ve apendisit semptomlarının DiOS veya invajinasyona benzemesi sıklıkla tanı gecikmesi, perforasyon veya apse gelişimine yol açmaktadır [12,27].

Rektal Prolapsus

KF'in tanı koydurucu ilk bulgusu olabilir. Görülme sıklığı yaklaşık %20 olup, 3 yaşın altında en sıktır. Anal kanaldan dışarı çıkan koyu kırmızı, mukuslu, bazen kanlı bir kitle görünümündedir (sadece mukoza veya tüm duvar). Nedenleri;

- Pankreatik yetmezliğe bağlı sık ve büyük hacimli gaita yapma
 - Tuvalet eğitimi sırasında gaitayı tutma
 - Öksürük ve defekasyon sırasında karın içi basıncın artması
 - Malnütrisyon
 - Kas tonusunda azalmadır.
- Tedavide:
- Medikal tedavi (enzim dozunu ayarlama, laksatifler, lif takviyesi)
 - Redüksiyon (parmakla / cerrahi)
 - Rektuma sklerozan madde enjeksiyonu kullanılmaktadır [1,7].

Malabsorpsiyon

KF'te intestinal malabsorpsiyon erken başlangıçlıdır ve 7 haftalık bebeklerde %59, 6 aylıkta %79, 1 yaşında ise %92 oranında malabsorpsiyon gelişmektedir [29]. İntestinal malabsorpsiyona yol açan faktörler;

- Pankreatik duktusta anormal KFTR fonksiyonu
- Pankreatik enzimlerin eksikliği
- Pankreatik HCO₃ eksikliği
- Safra tuzlarının artmış fekal kaybı
- Gllisin- / taurin-konjuge safra tuz oranının değişmesi
- İnce bağırsak motilitesi ve transit zamanında artma olmasıdır [30].

Yağ ve protein malabsorpsiyonunun yanısıra karbohidrat (laktoz ve sükröz) malabsorpsiyonu da gelişebilmektedir. Klinik olarak karın şişliği, yumuşak, yağlı ve büyük hacimli gaita yapma ile yetersiz kilo alımı ve büyüme gözlenir. Tedavide pankreatik enzim replasmanı ve yağda eriyen vitaminler kullanılmaktadır [7,30].

Diğer Gastrointestinal Bulgular

KF'li hastalarda;

- Gastrointestinal sistem kanserleri
 - Ösofagus, mide, ince bağırsak, kolon, rektum
 - Karaciğer, safra yolları, pankreas
- *Clostridium difficile* koliti
- Hipoproteinemi, ödem, anemi
- Giardiazis
- Çölyak hastalığı
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı da gelişebilmektedir [7].

Pankreas Tutulumu

Pankreas tutulumunda; pankreatik yetmezlik, pankreatik kist ve pankreatit görülmektedir. Pankreatik hastalık intrauterin dönemde başlar. Ekzokrin pankreatik yetmezlik yenidoğan döneminde %40-50, bir yaşında %85-90 oranında görülürken zamanla pankreasın endokrin fonksiyonları da bozularak diyabet gelişebilmektedir (%8-18). Patolojisinde "*pankreasın kistik fibrozis*" mevcut olup, koyulaşmış eozinofilik sekresyonlara bağlı pankreatik

kanallarda obstrüksiyon ve fokal dilatasyon ile asiner hücrelerde yaygın hasar, yerini yağ ve fibröz doku alması görülür [1,10,31].

Pankreatik Yetmezlik

Pankreatik yetmezlikte genotip - fenotip ilişkisi belirgindir. Her iki allelde fonksiyon kaybına yol açan mutasyon (sınıf I-III) varsa %95'in üzerinde pankreatik yetmezlik gelişir (DF508, G542X, R553X, vb.). Parsiyel fonksiyon gösteren mutasyon varsa (sınıf IV-V) pankreas yeterlidir (R117H, R334W, A455E, R347P, vb.) [1,31-33]. Klinikte:

- Yağ ve protein malabsorpsiyonuna bağlı karın şişliği
- Sık, yağlı, büyük hacimli gaita yapma, büyüme geriliği
- Malnütrisyon, yağda eriyen vitamin (A,D,E,K) eksikliği
- Esansiyel yağ asidi ve mineral (çinko, selenyum) eksikliği gözlenir.

Tanıda kullanılan testler;

- Direk pankreas stimülasyon testleri (sekretin, kolesistolinin uyarısı sonrası duodenal sıvıda volem, HCO₃ ve enzim tayini)
 - 72 saatlik dışkıda yağ tayini
 - 6 aylıktan küçüklerde >%15
 - Bebeklik dönemi sonrası >%7'den fazlasının dışkı ile kaybı
 - Fekal kimotripsin tayini (azalmış olması)
 - Fekal elastaz - 1 tayini (azalmış olması)
 - Serum immün reaktif tripsinojen düzeyidir.
 - Yenidoğan bebeklerde tarama (artmış bulunması)
 - 7-10 yaşından sonra pankreatik yetmezlik (azalmış bulunması)
- Tedavide pankreatik enzim replasmanı ve yağda eriyen vitaminler verilmektedir [30].

Pankreatik kist

KF'li hastalarda sık görülen pankreatik kist tipik olarak mikroskopik veya küçük (1-3 mm çap) olup, nadiren 1cm'yi geçer. Pankreasın tümüyle kistle kaplanması ise nadir olarak görülür [1,10,34].

Pankreatit

Ekzokrin pankreas fonksiyonları yeterli olan hastalarda %0.5-1.7 oranında akut tekrarlayan veya kronik pankreatit gelişebilir [31,35,36]. Sıklıkla adölesan ve erişkinlerde görülmektedir. Klinikte epigastrik, sol üst kadranda ağrı, iştahsızlık, kusma ve serum amilaz-lipaz yüksekliği görülür. Kronik pankreatit ile KFTR gen mutasyonu arasında ilişki mevcut olup,

- Kronik pankreatitli hastalarda KFTR gen mutasyonunun gösterilmesi
- KFTR disfonksiyonunun kronik pankreatite yatkınlığa yol açması
- KF hastalığının tek bulgusunun pankreatit olabilmesi bu ilişkiyi desteklemektedir [31,37,38].

Karaciğer Tutulumu

Karaciğer hastalığı erken gelişen bir komplikasyon (ilk 10-15 yılda) olup, insidansı %27-35 arasında değişmektedir. KF mortalitesinin %2.5'ünü oluşturur ve pulmoner nedenler dışındaki en önemli ölüm nedenidir [39, 40]. KF'te karaciğer hastalığına anormal KFTR' nin biliyer sistemde bulunması neden olmaktadır. KFTR sadece intra ve ekstrahepatik safra kanallarını ve safra kesesini döşeyen epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunur. Hepatosit ve diğer karaciğer hücrelerinde KFTR bulunmaz [41]. KFTR fonksiyonunun olmaması veya azalması safra kanalının akışkanlığını ve alkalinizasyonunu azaltarak intrahepatik safra kanallarının koyulaşmış safra ile tıkanmasına, toksik safra asitleri-sitokinlerin açığa çıkmasına, hepatosit zedelenmesi ve sonuçta biliyer fibrozis gelişmesine yol açmaktadır [42,43].

KF'te karaciğer hastalığı gelişimi ile ilişkili risk faktörleri, erkek cinsiyet, mekonyum ileusu öyküsü, pankreatik yetmezlik ve ağır genotiptir [44,45]. Patogenezde,

- KFTR genotipi: Fonksiyon kaybına yol açan şiddetli genotip karaciğer hastalığı ile ilişkili bulunsa da spesifik bir mutasyon gösterilememiştir. Bu nedenle patogenezde başka faktörlerinde yer aldığı düşünülmektedir.
- Genetik modifiye edici faktörler (Proteaz inhibitör gen, Mannoza-bağlayıcı lektin 2, TGF- β)
- Çevresel faktörler
- İyatrojenik faktörler (ilaç hepatotoksitesisi, total parenteral nütrisyon)
- Antioksidan eksikliği
- Beslenme bozukluğu gibi çok sayıda faktör yer almaktadır [43].

Karaciğer tutulumunda asemptomatik hipertransaminazemiden karaciğer yetmezliğine kadar farklı klinik tablolar görülmekte olup, fokal biliyer siroz kistik fibrozis spesifik lezyonudur (Tablo 1). KF'li hastalarda karaciğer hastalığı klinik bulgularının patolojik değişiklikler belirginleştikten sonra ortaya çıkması ve sadece erken lezyonların geri dönebilir olması nedeniyle erken tanı önemlidir. Hastaların 6-8 haftada bir ayrıntılı kontrollerinin (hikaye, fizik muayene ve antropometrik ölçümler) yapılması ve

Tablo 1. KF'te karaciğer tutulumu şekilleri

Asemptomatik hipertransaminazemi
Neonatal kolestazis
Hepatosteatozis
Fokal biliyer siroz
Multilobüler biliyer siroz
Safra kesesi/yolları taşı
Mikrosafra kesesi ± atretik sistik kanallar
Ana safra kanalı obstrüksiyonu
Sklerozan kolanjit
Karaciğer yetmezliği

yılda bir kez karaciğer fonksiyon testlerine (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin) bakılması gereklidir [46,47]. Karaciğer-safra yollarının yapı ve fonksiyonlarını göstermede görüntüleme yöntemlerinden;

- Ultrasonografi
- Hepatobiliyer sintigrafi
- ERCP, MRCP
- Komputerize tomografi
- Karaciğer biyopsisi kullanılmaktadır.

Tedavide amaç devam eden hepatik zedelenmeyi, portal hipertansiyon ve siroz komplikasyonlarını önlemektir. Oral safra asit tedavisi KF'li karaciğer hastalarında halen kullanılan tek uygun tedavi yaklaşımıdır. Bir safra asiti olan ursodeoksikolik asit 20 mg/kg/gün dozunda kullanılmakta olup,

- Toksik ve deterjan etkili hidrofobik safra asitleri ile yer değiştirme (safra içindeki konsantrasyonunun bu safra asitleri aleyhine artması)
- Toksik safra asitlerine maruz kalan membranlarda membran stabilize edici etki
- Kalsiyuma bağımlı klor kanallarını stimüle etme
- İmmün düzenleyici etkiye sahiptir [48].

KF'te karaciğer hastalığının izlem ve tedavisinde normal beslenmenin sağlanması çok önemlidir. Kolestazisi olan bebeklerde orta zincirli trigliseridleri içeren mamalar, daha büyük çocuklarda orta zincirli trigliserid yağı kullanılması diyetdeki lipidin bağırsaktan emilimini artırır. Protein alımı dekompanze karaciğer yetmezliği olmadıkça kısıtlanmamalıdır. Yağda eriyen vitaminlerin (vitamin A, D, E, K) durumu 6-12 ay ara ile değerlendirilmeli ve tüm vitamin dozları yemekle ve pankreatik enzimlerle birlikte verilmelidir [7,47].

Portal hipertansiyon KF'te karaciğer hastalığının en sık ve en ağır komplikasyonudur. Ösefagus varisleri, splenomegali, hipersplenizm ve karın ağrısına neden olur. Varis kanaması en korkulan komplikasyondur ve tedavisi KF olmayan hastalardaki gibidir. Dekompanze siroz ve hepatik sentez yetmezliği gelişen hastalar karaciğer transplantasyonu yönünden deneyimli bir merkeze gönderilmelidir [7,46,47]. Karaciğer transplantasyonunun akciğer fonksiyonları, beslenme, kemik mineralizasyonu ve yaşam kalitesine yararlı etkisi mevcut olup, transplantasyon sonrası bir yıllık yaşam oranı %90, beş yıllık yaşam oranı ise %75 olarak bildirilmiştir [49,50]. Zamanlamasında hepatosellüler fonksiyon, portal hipertansiyon ve hipersplenizm yanı sıra pulmoner durum ile nütrisyonel durum birlikte değerlendirilmelidir. Karaciğer zedelenmesi yapan diğer nedenleri önlemek için hepatit A ve B aşısı da mutlaka yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, et al. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16: 871-93.

2. Holsclaw D, Eckstein H, Nixon HH. Meconium ileus: a 20-year review of 109 cases. *Am J Dis Child*. 1965; 109: 101-13.
3. Leonidas JC, Berdon WE, Baker DH, Santulli TV. Meconium ileus and its complications. A reappraisal of plain film roentgen diagnostic criteria. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970; 108: 598-609.
4. Ziegler MM. Meconium ileus. *Curr Probl Surg* 1994; 31: 731-77.
5. Tal A, Carmi R, Chai-Am E, Zirkin H, Bar-Ziv J, Freud E. Familial meconium ileus with normal sweat electrolytes. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24: 460-2.
6. Feingold J, Guillaud-Bataille M. Genetic comparisons of patients with cystic fibrosis with or without meconium ileus. Clinical Centers of the French CF Registry. *Ann Genet* 1999; 42: 147-50.
7. Demir H, Özen H. Kistik fibrozisli hastalarda gastrointestinal sistem bulguları ve tedavisi. In: Dağlı E, Karakoç F; eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 237-46.
8. Hen J Jr, Dolan TF Jr, Touloukian RJ. Meconium plug syndrome associated with cystic fibrosis and Hirschsprung's disease. *Pediatrics* 1980; 66: 466-8.
9. Jensen KG. Meconium-ileus equivalent in a 15-year-old patient with mucoviscidosis. *Acta Paediatr* 1962; 51: 344-8.
10. Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, Oudjhane K. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 233-40.
11. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology* 1981; 81: 1143-61.
12. Constantine S, Au VW, Slavotinek JP. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in adults: a review. *Australas Radiol* 2004; 48: 450-8.
13. Strandvik B. Care of patients with cystic fibrosis. *Ann Nestle* 2006; 64: 131-40.
14. Wyllie R. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Clin Pediatr* 1999; 38: 735-8.
15. Bisset GS, Kirks DR. Intussusception in infants and children: diagnosis and therapy. *Radiology* 1988; 168: 141-5.
16. Holsclaw DS, Rocmans C, Shwachman H. Intussusception in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1971; 48: 51-8.
17. Kirks DR. Air intussusception reduction: "the winds of change". *Pediatr Radiol* 1995; 25: 89-91.
18. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr*. 1995; 127: 681-4.
19. Mac Sweeney EJ, Oades PJ, Buchdahl R, et al. Relation of thickening of colon wall to pancreatic-enzyme treatment in cystic fibrosis. *Lancet* 1995; 345: 752-6.
20. Smyth RL, Ashby D, O'Hea U, et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1247-51.
21. Reichard KW, Vinocur CD, Franco M, et al. Fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 237-42.
22. Heine RG, Button BM, Olinsky A, et al. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 44-8.
23. Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1985; 106: 223-7.
24. Bendig DW, Seilheimer DK, Wagner ML, et al. Complications of gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1982; 100: 536-40.
25. Özen H. Çocuklarda gastroözofageal reflü. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2001; 32: 208-14.
26. Taussig LM, Saldino RM, di Sant'Agnese PA. Radiographic abnormalities of the duodenum and small bowel in cystic fibrosis of the pancreas (mucoviscidosis). *Radiology* 1973; 106: 369-76.
27. Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, Holscher HC. Appendix in children with cystic fibrosis: US features. *Radiology* 2004; 232: 187-9.
28. McCarthy VP, Mischler EH, Hubbard VS, et al. Appendiceal abscess in cystic fibrosis. A diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1984; 86: 564-8.
29. 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.
30. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 35-49.
31. Krysa J, Steger A. *Pancreatology* 2007; 7: 447-50.
32. Colombo C. Hepatobiliary complications of cystic fibrosis in infancy and childhood. *Int Semin Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 9: 8-15.
33. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 471-85.
34. Berrocal T, Pajares MP, Zubillaga AF. Pancreatic cystosis in children and young adults with cystic fibrosis: sonographic, CT, and MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1305-9.
35. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 1975; 55: 86-95.
36. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1857-64.
37. Tzetzis M, Kaliakatsos M, Fotoulaki M, et al. Contribution of the CFTR gene, the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cationic trypsinogen gene (PRSS1) to the etiology of recurrent pancreatitis. *Clin Genet* 2007; 71: 451-7.
38. Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 645-52.
39. FitzSimmons SC. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 1996. Annual Data Report. Bethesda, Maryland. August 1997.
40. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1999; 31: 946-54.
41. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, Collins FS, Fitz JG. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 1993; 105: 1857-64.
42. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 529-36.
43. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: S49-55.

44. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 393-9.
45. Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, et al. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. *Pediatrics* 1999; 103: 52-7.
46. Divakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev* 2001; 2: 340-9.
47. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: S1-S13.
48. Balistreri WF. Bile acid therapy in paediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 573-89.
49. Mack DR, Traystman MD, Colombo JL, et al. Clinical denoement and mutation analysis of patients with cystic fibrosis undergoing liver transplantation for biliary cirrhosis. *J Pediatr* 1995; 127: 881-7.
50. Noble-Jamieson G, Valente J, Barnes ND, et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1994; 71: 349-52.

KİSTİK FİBROZİSTE BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BESLENME

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'li hastalarda büyüme geriliği ve malnütrisyon sık görülen bir sorundur. Bu hastalarda beslenme durumu akciğer sağlığını ve fonksiyonlarını da etkiler.
- Beslenme durumunun değerlendirilmesi için hastalar yaşamın ilk birkaç ayında daha sık olmak üzere, 3 ayda bir izlenmelidir. Her kontrolde antropometrik ölçümler yapılmalı, büyüme eğrileri değerlendirilmelidir. Biyokimyasal değerlendirmeler en az sene de bir veya ihtiyacı olan hastalarda daha sık izlenmelidir.
- Beslenme durumunun değerlendirilmesi için erişkinlerde BMI, çocuklarda BMI ile birlikte İVA yüzdesi kullanılmalıdır.
- Erişkinlerde BMI'nin 19'un altında olması, çocuklarda ise BMI'nin 10 persentil altında olması ve/veya İVA%'nin %90'nın altında olması beslenme yetersizliği olarak değerlendirilmelidir.
- 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.
- KF'li bebeklerin yaşamın ilk 4 ayında anne sütü ile beslenmeleri ve emzirmeye 12 aya kadar devam edilmesi özendirilmelidir. Ek gıdalara 4-6 ayda başlanmalıdır.
- Hidrolize veya polimerik mamalar ile beslenme açısından fark yoktur. Orta zincirli yağ asitlerini içeren formülaların rutin olarak kullanılmasına gerek yoktur; bunlar ancak kolestaz varlığında kullanılmalıdır.
- 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 çocuklarda 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 gerekir.
- Kalsiyum desteği hızlı kemik büyümesinin olduğu adolesan dönemde ve kemik mineral dansitesi düşük olan çocuklarda yapılmalıdır.
- Demir eksikliği olduğu gösterilen hastalara demir tedavisi verilmelidir.
- Yağda eriyen vitaminlerin eksikliği sık olarak görüldüğü için hastalara bu vitaminler verilmelidir.
- Pankreas yetmezliği olan hastalara pankreas enzim replasman tedavisi verilmelidir.
- 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, ağırlık kazanımı gibi) artırılabilir.
- Pankreas enzim replasman tedavisinin dozu 10.000 IU/kg/gün'ü aşmamalıdır.

Çocukluk çağının tüm hastalıklarında olduğu gibi kistik fibrozisli (KF) bir hastanın değerlendirilmesi de büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi ile başlar. KF'te beslenme durumu ile akciğer fonksiyonları arasındaki yakın ilişkinin anlaşılmasından sonra beslenmenin düzenlenmesi daha da önemli duruma gelmiştir. Beslenme durumu kötüleştikçe akciğer fonksiyonları kötüleşir ve akciğer fonksiyonları kötüleştikçe beslenme de zorlaşır. Başlangıçtaki yağ dokusu kaybını kas kütlesi kaybı izler ve kas kütlelerinin kaybı ile birlikte solunum ve koyu sekresyonu atmak için gerekli olan öksürük kuvveti azalır. Bu nedenle tanı konulduğu andan itibaren hastayı büyüme açısından en iyi durumda tutmak çok önemlidir [1-6].

KF hastalarının bakımında çocuklarda normal büyüme hızını sağlamak ve erişkinlerde vücut kütle indeksini (body mass index-BMI) normal sınırlarda tutmak ana amaç olmasına rağmen gelişmiş ülkelerde bile KF'li çocukların %23'ü, erişkinlerin ise %22'si yetersiz ağırlıktadır [7]. Doğumda çoğunlukla normal boy ve ağırlığa sahiptirler. Fakat, tarama programları ile ilk bir kaç hafta/

ay içinde tanı alanların bile çoğunda tanı anında malnutrisyon bulunmaktadır [8]. Bebeklik döneminde tanı alan hastalarda yakalama büyümesi 4 yıl alabilir.

Enerji İmbalansı ve Malnutrisyonun Nedenleri

KF hastalarında enerji alımı ve tüketimi arasında dengesizlik vardır ve dolayısıyla enerji açığı artmıştır (Tablo 1) [1,8-10]. Emilim bozukluğunun tek nedeni enzim eksikliği değildir. Pankreastan bikarbonat salgısı da azalmıştır ve sonuçta duodenumda oluşan asidik ortam endojen/ekzojen enzimlerin aktivasyonlarının azalmasına ve safra tuzlarının presipitasyonuna neden olur [6]. Duodenal pH pankreastan salınan HCO_3^- 'dan zengin salgı ve intestinal HCO_3^- salgısı ile düzenlenir ve lipaz enziminin etkin olması için duodenal pH>5.5 (optimum 8) olmalıdır [6,11]. Safra tuzlarının presipitasyonu, miçeller yapının yeterli oluşmaması sonucu yağ emiliminde azalmaya ve enterohepatik resirkülasyonun önlenmesiyle serum total safra tuzu havuzunun azalmasına neden olur [10]. Emililmeyen safra tuzları protein ve nötral lipidlerle bağlanarak onların da emilimlerini engeller. Visköz ve kalın mukus tabakası da besin emilimini engeller.

Genetik defekt mukozal iyon transportunu bozarak su ve elektrolit dengesizliklerine neden olur. Uzun zincirli yağ asitlerinin (long-chain triglyceride-LCT) mukozal alımı ve transportlarında da defektler bildirilmiştir [9]. Motilite değişiklikleri ve geçirilmiş cerrahi girişimler (rezeksiyon, striktür oluşması gibi) de malabsorpsiyon nedeni olabilir. Mekonyum ileusu nedeniyle rezeksiyon geçiren hastalar veya uzamış neonatal kolestazisi olan hastalarda emilim sorunları ayrıca artar.

Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Yaşamın ilk birkaç ayında daha sık olmak üzere hastalar tercihen 3 ayda bir görülmelidirler. Bugün hala ant-

ropometrik ölçümler en sık olarak kullanılmaktadır. Biyokimyasal değerlendirme de (elektrolitler, asit-baz durumu, tam kan sayımı, total protein-albumin, retinol ve retinol bağlayıcı protein, demir ve diğer mineral/eser element düzeyleri, yağda eriyen vitamin düzeyleri ve koagülasyon parametreleri) belirli aralıklarla yapılmalıdır. KF hastalarında, tanı yaşına göre, beslenme durumunun değerlendirilmesi için iki kritik dönem vardır: tanı konulduktan sonraki ilk 12 ay (yenidoğan döneminde tanı alanlar için ilk yaş) ve peripubertal dönem [5].

Vücut ağırlığı, boy, deri kalınlıkları, üst kol çevresi ve baş çevresi (ilk 3 yaş) ölçümleri yapıldıktan sonra bu değerler kullanılarak yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, boya göre ağırlık (veya ideal vücut ağırlığının yüzdesi -İVA%), BMI, kol kas alanı hesaplamaları yapılabilir. Elde edilen veriler normal değerlerle karşılaştırılarak hastanın beslenme durumu hakkında bilgi edinilir [5,6,12]. Vücut kas ve yağ kütlesinin hassas ölçümleri için dual-enerji X-ray (DEXA), total vücut potasyumu, total vücut suyu ve total vücut elektrik iletkenliği ölçümleri önerilmişse de henüz yaygın olarak kullanılmadıkları gibi standartları da belirlenmemiştir.

Elde edilen parametrelerden hangisi(leri)nin beslenme durumunu en iyi yansıttığı hala tartışmalıdır. Erişkinler için en sık kullanılan ve güvenilir bulunan parametre BMI'tir. Çocuklarda normal değerlerin yaşa göre değişmesi ve henüz riskli sınırların belirlenmemiş olması nedeniyle tek parametre olarak kullanılması tartışmalıdır. Bu nedenle İVA%ile birlikte kullanılması önerilmektedir [5,6,12]. Antropometrik ölçümlere göre beslenmenin planlanması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı Beslenme Komitesi ve Avrupa Kistik Fibrozis Cemiyetlerinin yayımladıkları uzlaşma raporlarına göre [5,6,12], erişkinler için BMI değerinin 19 (Avrupa 18.5) altında olması beslenme yetersizliği olarak kabul edilmiştir. Çocuklarda ise İVA%'sinin %90 altında

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

Artmış enerji kaybı	<ul style="list-style-type: none"> • Pankreatik yetmezlik; enzim tedavisine rağmen hastaların çoğunda emilim normal düzeye ulaşmamaktadır. • KF'e bağlı diyabet varlığı ve glukozüri ile kayıp • Siroz ve kolestazis varlığı, safra tuzu yetersizliği • Absorpsiyon bozukluğu • Hücresel düzeyde enerji kullanımında bozukluk?
Artmış gereksinim	<ul style="list-style-type: none"> • REE normalden %10-30 daha yüksektir • Enfeksiyon varlığı ve akciğer hastalığının ağırlığı gereksinimi artırır • Tedavide kullanılan ilaçlar (β-adrenerjikler) da REE'yi artırır
Azalmış enerji alımı	<ul style="list-style-type: none"> • Akciğer enfeksiyonu, iştahsızlık • Gastroöfageal reflü, kusma, ösefajit • Abdominal gaz ve şişkinlik • Safra kesesi ve yollarında taş ağrı nedeniyle alımı azaltır • Tuz eksikliği ve elektrolit dengesizlikleri • Depresyon • Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS) ve karın ağrısı

ve/veya BMI değerinin 10 persentil altında olması beslenme yetersizliği olarak değerlendirilmiştir. Normal değerler olarak ise erişkinlerde BMI değerinin kadınlarda 22, erkeklerde 23 ve üzerinde, çocuklarda ise 2 yaş üzerinde İVA%'sinin %90'ın üzerinde veya BMI persentil değerinin (2-20 yaş) >25 persentil, iki yaş altındaki çocuklarda ise boya göre vücut ağırlığının >25 persentil olması kabul edilmiştir. Ölçümleri bu değerler arasındaki olan hastalar ise beslenme durumu açısından riskte olarak değerlendirilmiştir. Pubertede gecikme olması da (kızlarda 13 yaşında meme gelişimi, 16 yaşında menarş olmaması veya meme gelişimi başladıktan sonraki 5 yılda menarş olmaması; erkeklerde 14 yaşına kadar testis büyümesi olmaması) beslenme yetersizliğinin bir göstergesi olarak kabul edilir.

Erişkinler için BMI değerinin kullanılması ve risk değerleri üzerinde anlaşma olmakla birlikte çocuklarda neyin kullanılacağı ve hangi değerlerin alt sınır olarak kabul edileceği konusunda tartışmalar sürmektedir. Beslenme yetersizliği olarak önerilen BMI <10 persentil ve İVA<%90 her zaman aynı sonucu vermemektedir. Örneğin, İVA yüzdesi <%90 olan bir hastanın BMI>10 persentil veya tersi olabilir. Özellikle uzun süre malnutrisyonlu olan çocuklarda hem ağırlık, hem boy normalin altına inmekte ve İVA %'si normal sınırlarda olabilmektedir. Halbuki bu çocukların BMI persentillerine bakıldığında normalin altında bulunmaktadır. Yapılan değerlendirmelerde İVA %'nin kısa çocuklarda malnutrisyon sıklığını daha az gösterirken uzun çocuklarda daha sık gösterdiği görülmüştür [13-15]. Yine çocuklarda BMI persentilleri ile solunum fonksiyonları (FEV₁) arasındaki ilişki, İVA% ile olan ilişkiye göre,

daha kuvvetlidir [16]. Bu nedenle çocuklarda da BMI değerlerinin kullanılmasını önerenler artmaktadır. Şimdilik en iyisi çocuklarda bu parametrelerin tümünün değerlendirilmede kullanılması ve beslenme yetersizliği veya yeterliliğe gidiş tanısında gecikmeye yer verilmemesidir.

Son olarak, ağırlık kazanımı, boy uzama hızı ve BMI kullanılarak risk belirlemeye yönelik bir sınıflama önerilmiştir (Tablo 3) [17]. Geçerliliği henüz başka merkezlerde denenmemiş olan bu yöntem hastanın uzun süreli izlemine gerektirmesi, her toplum için değerlerin farklı olacağı ve her toplumun kendi büyüme verilerinin elde etmesini gerektirmesi dezavantajlarına sahiptir.

Besin Gereksinimleri ve Verilmesi

Enerji Gereksinimi

KF hastalarında dinlenme sırasındaki enerji tüketimi (resting energy expenditure-REE) %7-35 arasında artmıştır ve genel olarak total enerji tüketiminin (TEE) %60-70'ini yapar. Bununla birlikte REE'deki artış, her zaman total enerji tüketiminin artması anlamına gelmez. TEE hastanın aktivitesine, enfeksiyon varlığına vs göre değişir [6]. Tedavide kullanılan beta-blokör ve benzeri ilaçlar da REE'i artırır. REE artışını belirleyen en önemli faktör akciğer hastalığının ağırlıdır [10].

KF'li çocukların günlük kalori gereksinimlerini belirlemek için değişik formüller önerilmiştir. En basiti sağlıklı çocuklar için önerilen günlük enerjinin %120-150'si kadarının verilmesidir [1]. Sağlıklı çocuklar için önerilen basal metabolizma hızının hastanın yağ emilim oranına, aktivite derecesine ve akciğer hastalığının derecesine göre 1.5-1.9 ile çarpılmasıyla elde edilen değer diğer bir öneri-

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

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

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

Tablo 3. Beslenme açısından risk belirleme [17]

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

dir [18]. Fakat formüllerin hiç biri tam değeri bulmak için yararlı değildir. En iyisi ilk hesaplamadan sonra hastanın ağırlık ve diğer antropometrik ölçümlerini yakından izleyerek kalori gereksiniminin ayarlanmasıdır.

KF hastalarında enerjinin %15-20'si proteinden, %35-45'ı yağdan (%10-15 çoklu doymamış yağ asitlerinden-PUFA) ve kalanı karbohidratlardan gelmelidir [19]. Alınan enerji arttıkça ağırlık kazanımı daha iyidir [7]. Genellikle bu kadar yüksek yağ/kaloriyi almakta zorluklarla karşılaşmaktadır. Ağırlık defisiti olan çocuk ve erişkinlere davranış tedavisi, diyet danışımı, oral ve enteral destek tedavisi başlanmalıdır.

Bebeklik Döneminde Beslenme

Bebeklik döneminde emzirme teşvik edilmelidir. Anne sütü büyümeyi ve bağırsak işlevlerini hızlandırır, ishal ve sindirim sistemi dışı enfeksiyonlara karşı korur, immün sistemini güçlendirir [5,6,8]. Bu nedenle, büyümede bir duraklama olmadığı sürece KF'li bebekleri ilk 4 ay sadece anne sütü ile beslemek ve emzirmeye 12 ay devam etmek özendirilmelidir. Ek gıdalara 4-6 ay arasında başlamalıdır. Verilecek formulanın içeriği açısından hidrolize veya polimerik mamalarla beslenme arasında fark yoktur [20]. Ancak hastada rezeksiyona bağlı kısa bağırsak, inek sütü proteini alerjisi veya kolestazis varlığında özel formulların yeri olabilir. Yine orta zincirli trigliserid (MCT) ağırlıklı formulları da rutin olarak önermeye gerek yoktur. Bunlar ancak kolestazis varlığında daha yararlı olurlar. Gerekliğinde formulların kalorik içeriği glukoz polimerleri ve/veya yağ ekleyerek 1 kkal/ml'ye artırılabilir. Kademeli olarak karbohidrat içeriği 12 g/dl, yağ içeriği 5 g/dl'ye kadar artırılabilir [8]. Sütten kesme döneminde verilen gıdalar enerji yoğun olmalıdır. Süt ve süt ürünleri tam yağlı verilmelidir [1,8]. Yağ emilimi düzeltilemeyen çocuklara taurin desteği verilebilir. Taurin bebeklik döneminde yarı esansiyeldir ve taurinle konjüge safra tuzları daha iyi çözünürler ve yağ emilimini daha fazla artırır [8,10,21]

Oral Destek Ürünleri

Yiyeceklerle yeterli kaloriyi alamayan ya da ağırlık kaybı gözlenen vakalarda oral destek ürünleri verilebilir. Bunları verirken dikkat edilecek nokta, bu ürünlerin asıl yemeğin yerine geçmemesidir. Ayrıca fazladan enerji verilmesinin KF'e bağlı diyabet gelişmesini uyurabileceği unutulmamalıdır. Oral destek tedavisinin etkin olmadığını gösteren çalışmalar [22-24] yanında etkin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [25,26]. Beş yaşından sonra erişkinlerin kullandığı oral destek ürünleri kullanılabilir. Daha küçük çocuklar için yaşlarına uygun olan ürünler tercih edilmelidir. Oral destek tedavisi hastada malnutrisyon gelişmeden başlanmalıdır. Malnutrisyonu olanlarda yanıt daha azdır [24].

Enteral ve Parenteral Beslenme

Oral destek ürünleri ve davranışsal tedaviler sorunu düzeltmeye yetmezse enteral beslenme desteği verilmelidir [26-28]. Genellikle İVA%'si / boya göre ağırlık %85'in

altında ise, 2 aydan uzun süredir devam eden ağırlık kaybı varsa, 5 yaş altında 3 aydan, 5 yaş üzerinde ise 6 aydan uzun süredir ağırlık alımı yoksa enteral beslenme önerilir [29]. Tercihen akciğer fonksiyonları çok bozulmadan (FEV₁ %40'ın altına düşmeden) başlanmalıdır. Bu destek nasogastrik sonda ile (kısa süreler için) veya gastrotomi ile verilebilir. Hastanın psikolojik olarak desteklenmesi unutulmamalıdır. Amaç günlük kalorinin %40-50'sini gece enteral yoldan vermektir. Kalori yoğun (1.5-2.0 kkal/ml) standart formullar tercih edilir. Özel formullar ancak kısa bağırsak, alerji, kolestazis gibi durumlarda kullanılmalıdır. Enteral beslenmede de pankreas enzimi replasman tedavisi (PERT) verilmelidir. Enzim dozunun yarısı başlarken, kalanı da bitime yakın verilmelidir ve enzim tüpten verilmeyip (tüpü tıkayabilir) ağızdan alınmalıdır [3].

Parenteral beslenme nakil (akciğer, karaciğer) öncesi, enteral beslenmenin yararlı olmadığı ya da tolere edemeyen hastalar, çok kısa bağırsağı olan (rezeksiyona bağlı) çocuklar gibi çok özel durumlarda gereklidir [3].

İştah Açıcılar ve Anabolik Ajanlar

Büyüme hormonu ve oksandrolon anabolik ajan olarak araştırma amacıyla son yıllarda kullanılmaktadır. İştah açıcılar olarak megestrol asetat, siproheptadin, antipsikotik ve antidepresan ajanlar kullanılmıştır. Büyüme hormonunun glukoz intoleransı, megestrol asetatın geri dönüşümlü adrenal baskılanması ve büyümede inhibisyon, siproheptadinin sedasyon gibi yan etkileri vardır [30].

Mineral Desteği

Terle sodyum (Na) kaybı arttığından Na desteği önem taşır. Özellikle ateşli hastalık, ishal, aşırı sıcak ve güneşe maruz kalma, egzersiz durumlarında oral destek verilmelidir. Ayrıca anne sütü Na açısından fakir olduğundan emzirme dönemlerinde de Na desteği verilmelidir. Soya bazlı formulları alanlarda da dikkatli olmalıdır. İdrar sodyum konsantrasyonunun <10 mmol/l olması tuz yetersizliğinin göstergesidir [3,6,8]. Bebeklik döneminde günde 0.5-1.0 g, 1-5 yaş arasında 2 g, daha büyüklere ise 3-5 g Na desteği (1 g NaCl=17 mEq Na) yapılabilir.

Yağ malabsorpsiyonu ve vitamin D eksikliğine bağlı olarak bağırsaktan kalsiyum (Ca) emilimi bozulmuş olabilir. Kalsiyum desteğinin KMD üzerinde etkisi olup olmadığı bilinmemekle birlikte, Ca birikiminin en fazla olduğu ve pik mineral dansitesinin elde edildiği adolesan dönemde Ca desteği verilmesi yararlı olabilir [2].

Demir eksikliği nadir değildir [3]. Diyetle alım azlığı, malabsorpsiyon, kronik enfeksiyon ve kanamalar demir eksikliğinin başlıca nedenleridir. Düşüklüğü gösterilmediği rutin olarak verilmesine gerek yoktur. Verildiğinde, PERT ile aynı zamanda verilmemesine dikkat edilmelidir. Emilmeyen yağlar çinko ve fosfat ile kompleksler oluşturarak emilmelerini azaltabilir. Klinik olmasa bile subklinik eksiklikleri fazladır. PERT emilimlerini artırır. Aminoglikozid ve asetil sistein tedavisi magnezyum düzeylerini düşürebilir. Toprağında selenyum eksikliği olan bölgelerde dikkatli olmalıdır. Piyasadaki preparatlar selenyum içerdiği için

Tablo 4. Yağda eriyen vitaminler için önerilen günlük dozlar [1,3,8,32]

Yaş	Günlük doz önerisi			
	A (IU)*	E (IU)*	D (IU)#	K (mg)*
0-12 ay	1.500	40-50	400	0.3-0.5
1-3 yıl	5.000	80-150	400-800	0.3-0.5
4-8 yıl	5-10.000	100-200	400-800	0.3-0.5
>8 yıl	10.000	200-400	400-800	0.3-0.5

*Serum düzeyleri normale vermeye gerek yok, #Yeterli güneş alan kimselerde gerek yok

genellikle ek desteğe gerek yoktur [1-4,6,8]. Rutin mikrobesein desteğinin (eser elementler, vitaminler) etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, desteğin plazma vitamin A ve E düzeylerini yükseltse de, FEV₁, FVC, antropometri ve kas performans testlerine bir etkisi olmamıştır [31].

Vitamin Desteği

Yağda eriyen vitaminlerin eksikliği sık görüldüğünden suplementasyonu yapılmalıdır [1,32]. Önerilen dozlar Tablo 4'te verilmiştir.

Vitamin A: KF hastalarında vitamin A eksikliği sık görülür ve genellikle PERT de eksikliği gidermede tam yeterli olmaz. Bunun için bu hastalarda karaciğerden mobilizasyonda bir sorun olduğu düşünülmektedir. Serum retinol düzeyinin 20 µg/dl'den düşük olması eksikliğini gösterir [32]. Vitamin A eksikliğinin immün sistemi baskıladığı bilindiğinden hastalarda yeterli olması önem taşır [6]. Enfeksiyon varlığında plazma düzeyi azalır. Vitamin A aynı zamanda bir antioksidandır. Serum retinol düzeyi ile akciğer işlevleri ve enfeksiyonları arasında ters bir ilişki vardır [32]. Vitamin A desteğinin genellikle önerilen miktarlardan fazla verildiği ve bunun da serum retinol düzeylerinde artışa ve zamanla vitamin A toksisitesine neden olabileceği akılda tutulmalıdır [33,34]. Gebelikte yüksek doz doğumsal defektlere neden olabilir [6]. Retinol düzeyi yetersizliği göstermesine rağmen yüksekliği göstermek için yeterli değildir [32]. İlk tanı anında vitamin A başladıktan sonra aralıklı yapılacak kan düzeyi ölçümleri ile dozu ayarlanmalıdır. Çinko karaciğerden vitamin A ve retinol bağlayıcı protein salınımı için gerekli olduğundan hastalarda düzeyine dikkat etmelidir.

Vitamin E: Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak KF hastalarında oksidatif stres artmıştır ve pankreasın yetersizlik durumundan bağımsız olarak hemen hemen tüm yeni tanı alan hastalarda vitamin E düzeyleri azalmıştır. Eksikliği yaşla birlikte artar. Membran PUFA'lerini oksidasyondan korumada asıl görevi yapan antioksidandır. Bunun için her KF hastasında destek olarak verilmelidir ve aralıklı olarak serum düzeyleri değerlendirilmelidir [32]. Vitamin E emilimi için safra asitleri de gerekli olduğundan PERT tedavisi her zaman vitamin E emilimini düzeltmez [6]. Suplementasyona rağmen kan düzeyleri düşük olabilir. Safra asit düzeyinin azalması belki pankreas enzimlerinden daha fazla rol oynamaktadır. Ursodeoksikolik asit tedavisi vitamin E emilimini artırmaktadır [6]. Biyokimyasal eksiklik sık görülmesine

rağmen klinik semptomlar nadirdir. Hemolitik anemi olması eksikliği için uyarıcıdır.

Vitamin D: Yeterli güneş ışığı alan hastalarda verilmesine gerek yoktur. Güneşi yeterli olmayan bölgelerde yaşayan, aşırı güneş kremi kullanan veya çeşitli nedenlerle örtünen hastalarda yetersizlik görülebilir [6,32].

Vitamin K: Hem emilimin az olması, hem sık kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak azalmış bağırsak mikrobiyotasından dolayı bakteriyel üretimin azlığı sonucu eksikliği siktir. Kanama parametrelerine yansıyan bir eksiklik olmasa bile hastalar desteklenmelidir. Vitamin K eksikliğinin en iyi göstergesi PIVKA-II (proteins induced by vitamin K absence) düzeyinin ölçümüdür. PIVKA-II bir kaç ng/ml değişikliği saptarken protrombin zamanı ancak 100 µg/ml düzeyindeki değişiklikleri saptayabilir. Vitamin K aynı zamanda kemik mineralizasyonu için gereklidir. Belirgin klinik eksikliği olmasa da bazı hastalarda osteopozun nedeni olduğu düşünülmektedir. Yine de rutin suplementasyonu hakkında yeterli bilgi yoktur. Oral günlük dozların etkinliği de tam bilinmemektedir. Parenteral yol ancak şiddetli eksiklik durumlarında tercih edilmelidir. Mümkün olduğunca suda eriyen şekilleri oral olarak verilmelidir [6,32].

Suda eriyen vitaminlerin metabolizması KF hastalarında fazla etkilenmemiştir. Yaşla birlikte vitamin C düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. İleal rezeksiyon yapılmış olan hastalarda vitamin B12 emilimi olmayacağından bu hastalara aylık 100 µg vitamin B12 parenteral verilmelidir [1,3,8].

Esansiyel Yağ Asidi (EYA) Desteği

KF hastalarında EYA eksikliği %85'e varan sıklıkta görülebilir. Eksikliğinin tek nedeni yağ malabsorpsiyonu değildir; artmış oksidatif stres, PUFA'lerinin daha fazla peroksidatif yıkımının olması diğer nedenlerdir. Anne sütü veya formula ile beslenen bebekler genellikle yeterli miktarda EYA alırlar. Pankreatik yetersizliği olmayan hastalarda belirgin bir EYA eksikliği görülmemektedir. EYA eksikliği trien:tetraen oranına (normali <0.02-0.04) bakılarak veya daha kolay olarak serum linoleik asit düzeyini ölçerek gösterilebilir [35]. Serum linoleik asit düzeyi ile ağırlık, boy, BMI, kol kas alanı ve FEV₁ arasında önemli derecede pozitif korelasyon vardır. Hayvan çalışmalarında EYA eksikliğinin stafilokok ve psödomonas enfeksiyonlarına eğilimi artırdığı bildirilmiş de [36,37], KF hastalarında 6 ay dokosaheksanoik asit (DHA) desteği verilmesinin, plazma ve doku DHA düzeylerini artırmasına ve kan ara-

şidonik asit düzeyi ve araşidonik asit:DHA oranını düşürmesine rağmen, akciğer fonksiyonları üzerine gösterilebilir bir etkisinin olmadığı görülmüştür [38]. Omega-3 yağ asitleri ile desteğin etkileri de tartışmalıdır. Laboratuvar parametrelerinde anti-inflamatuvar değişiklikler yapmasına rağmen klinik parametreler üzerine etkileri gösterilememiştir [39]. Eldeki veriler omega-3 yağ asitlerinin rutin önerilmesi için yeterli değildir [40].

Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi

Hastaların doğum anında yarısında ve 1 yaşına kadar %85-90'ında pankreas yetersizliği vardır [8]. Pankreatik yetmezlik olan hastalarda beslenmenin temelini PERT oluşturur. Bu amaçla pH-duyarlı mikrokürecikler kullanılır. Mikrokürecikler pH>5.5-6 olmadıkça açılmazlar. Böylelikle enzimin midede açılması ve inaktivasyonu önlenir [2,41].

PERT ile %85-95 oranında yağ emilimi sağlamak mümkündür. Enzim yeterliliğinin en iyi ölçütü 3 günlük yağ absorpsiyon çalışması yapmaktır. Diyetle MCT varsa laboratuvar uyarılmalıdır, çünkü başka bir yöntemle çalışmalıdır. Fekal elastaz ve kimotripsin enzim tedavisinin yeterliliğini göstermezler. PERT tedavisi ile hastaların 1/3'ü %90'ın, 1/3'ü %80'in üzerinde yağ emilimi sağlarken kalan 1/3'ünde emilim oranı %80'in altında kalır [42].

Pankreas yetmezliği olan bebeklerin ve çocukların hesaplanan dozda pankreas enzimlerini her beslenme öncesi almaları sağlanmalıdır. Pankreas enzim eksikliği olan bebeklerin anne sütü veya mama alırken de pankreas enzim tedavilerini almaları gerekir. Başlangıçta enzim dozu 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, ağırlık kazanımı gibi) artırılabilir. Mikrokürecikler bebeklerde az miktarda su veya meyva suyu veya meyva püresi ile karıştırılarak bir kaşıkla beslenmeden önce verilmelidir. Mümkün olan en kısa zamanda (3-4 yaşlarında) kapsülün bütün olarak yutulması öğretilmelidir. Mikroküreciklerin barsakta çözünen yapılarının bozulmaması için ezilmemeleri, çiğnenmemeleri gereklidir. Enzimler beslenmenin başında ve yiyeceklerle karıştırılmadan alınmalıdır. Uzun süreceği düşünülen yemeklerde dozun yarısı başlangıçta yarısı yemek ortasında alınabilir. Küçük çocuklarda kapsül içeriği verilirken yemeğin üzerine serpilmemeli veya yemekle karıştırılmamalıdır. Çocuklarda yağ içeren ara öğünlerde, ana öğünlerde verilen dozun yarısı verilebilir. Hiç yağ içermeyen yiyeceklerle alınmasına gerek yoktur. Orta zincirli yağların emilimi için de, daha az miktarda olsa da, enzim gereklidir. Öğünlerin yağ içerikleri deneyimli bir diyetisyenle değerlendirilmelidir. Enzim dozları kişiseldir, yanıt kestirilemez ve her hastada ayrı değerlendirilmelidir. Preperatın cinsi (firma, üretim tarihi, vs), kişisel farklılıklar (mide asiditesi, mide boşalma hızı, vs) etkinliğini etkilemektedir [1-4,8,43].

PERT tedavisinin ciddi bir yan etkisi yoktur. Ağızda çiğnenirse ağızda acılık olabilir. Beslenme sonrası bebeklerde ağızda enzim parçacıklarının kalıp kalmadığı araştı-

rılmalıdır. Kalan parçacıklar ağızda ülserlere neden olur. Aşırı dozda perianal irritasyon ve uzun süreli yüksek dozda kullanımda fibrozan kolonopati görülebilir. Bazı hastalarda alerjik reaksiyonlar görülebilir [6]. Fibrozan kolonopatiden korunmak için maksimum enzim dozu 2.500 IU/kg/öğün veya 10.000 IU/kg/gün'ü aşmamalıdır. Günde 10.000 IU lipaz/kg'dan daha yüksek dozların ek bir yarar sağlamadığı bilinmektedir ve özellikle çocuklarda fibrozan kolonopati riskini artırır [3,5,6].

Verilebilecek maksimum doz ile istenen emilim düzeyi elde edilemiyorsa bunun nedenleri araştırılmalıdır [3,11,42]. Enzimin doğru alınıp alınmadığı sorgulanmalı, uygun bir yöntemle (mikroskopi, steatokrit, yağ balans çalışması) yağ emilimi kontrol edilmeli, deneyimli bir diyetisyenle diyet tartışılmalı ve enzim dozunun yiyeceklerin yağ içerikleriyle orantılı olup olmadığı kontrol edilmeli, preperatların son kullanma tarihleri kontrol edilmeli, gerekirse farklı bir preperat denenmelidir. Enzim ve besinlerin mideden boşalma zamanlarının aynı olmaması bir neden olabilir. Yani, besin ve enzim duodenumda aynı zamanda bulunmayabilir. Lipazın optimal aktivasyonu için pH 8 olmalıdır. Fakat KF hastalarında pankreas ve intestinal bikarbonat salınımı da yetersiz olduğundan duodenumda uygun pH değeri olmayabilir. Bu olumsuzluğu gidermek için son yıllarda bazı ülkelerde bikarbonat içeren preperatlar yapılmıştır. Yağ emilimini artırmalarına rağmen rutin kullanılmasını önerecek kadar etkin olup olmadıkları henüz tartışmalıdır. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda duodenal pH'yı yükseltmek için proton pompası inhibitörleri veya H₂ reseptör blokörleri verilebilir [2,41]. Taurin desteği de bazı hastalarda emilimi artırabilir. Ayrıca hastalarda KF dışında bir hastalığın (çölyak, inflamatuvar bağırsak hastalığı, protein intoleransı ve paraziter hastalıklar gibi) da olabileceği unutulmamalıdır. Solunum yolu enfeksiyonu ile açıklanamayacak derecede akciğer fonksiyonlarında bozulma ve/veya hızlı ağırlık kaybı olduğunda kistik fibrozise bağlı diyabet akla gelmeli ve araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Circulating markers to assess nutritional therapy in cystic fibrosis. *Clinica Chimica Acta* 2005; 353: 13-29.
2. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 348-54.
3. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 531-46.
4. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *Br Med J* 1998; 316: 1771-5.
5. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246-59.
6. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1: 51-75.
7. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related manage-

- ment of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 832-9.
8. Koletzko S, Reinhardt D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Dev* 2001; 65: S53-S61.
 9. Laiho KM, Gavin J, Murphy JL, et al. Maldigestion and malabsorption of ¹³C labelled tripalmitin in gastrostomy-fed patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2004; 23: 347-53.
 10. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr* 2000; 19: 387-94.
 11. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, et al. Gastrointestinal Outcomes and Confounders in Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 273-85.
 12. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125: 1S-39S.
 13. Wiedemann B, Paul KD, Stern M, et al. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 759-68.
 14. Lai HJ. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 422-7.
 15. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 161-6.
 16. Zhang Z, Lai HJ. Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 982-91.
 17. McDonald CM. Validation of a nutrition risk screening tool for children and adolescents with cystic fibrosis ages 2-20 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 438-46.
 18. Trabulsi J, Ittenbach RF, Schall JI, et al. Evaluation of formulas for calculating total energy requirements of preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 144-51.
 19. Strandvik B. Care of patients with cystic fibrosis: Treatment, screening and clinical outcome. *Ann Nestlé [Engl]* 2006; 64: 131-40.
 20. Ellis L, Kalnins D, Corey M, Brennan J, Pencharz P, Durie P. Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized, comparative study. *J Pediatr* 1998; 132: 270-6.
 21. Smith LJ, Lacaille F, Lepage G, Ronco N, Lamarre A, Roy CC. Taurine decreases fecal fatty acid and sterol excretion in cystic fibrosis. A randomized double-blind trial. *Am J Dis Child* 1991; 145: 1401-4.
 22. Kalnins D, Corey M, Ellis L, Pencharz PB, Tullis E, Durie PR. Failure of conventional strategies to improve nutritional status in malnourished adolescents and adults with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147: 399-401.
 23. Poustie VJ, Russell JE, Watling RM, et al; CALICO Trial Collaborative Group. Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomized controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 632-6.
 24. Smyth R, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD000406.
 25. Lepage G, Yesair DW, Ronco N, et al. Effect of an organized lipid matrix on lipid absorption and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002; 141: 178-85.
 26. Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L, Seifer R. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: A meta analysis. *J Pediatr* 1998; 132: 486-92.
 27. Rosenfeld M, Casey S, Pepe M, Ramsey BW. Nutritional effects of long-term gastrostomy feedings in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 191-4.
 28. Williams SG, Ashworth F, McAlweenie A, Poole S, Hodson ME, Westaby D. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with cystic fibrosis. *Gut* 1999; 44: 87-90.
 29. Conway S, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD001198.
 30. Nasr SZ, Drury D. Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 209-19.
 31. Oudshoorn JH, P Klijn PHC, Hofman Z, et al. Dietary supplementation with multiple micronutrients: No beneficial effects in pediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibr* 2007; 6: 35-40.
 32. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 574-81.
 33. Maqbool A, Schall JI, Garcia-Espana JF, Zemel BS, Strandvik B, Stallings VA. Vitamin A intake and elevated serum retinol levels in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibr* 2008; 7: 137-41.
 34. Graham-Maar RC, Schall JI, Stettler N, Zemel BS, Stallings VA. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 174-82.
 35. Maqbool A, Schall JI, Garcia-Espana JF, Zemel BS, Strandvik B, Stallings VA. Serum linoleic acid status as a clinical indicator of essential fatty acid status in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 635-44.
 36. Craig-Schmidt MC, Faircloth SA, Teer PA, Weete JD, Wu CY. The essential fatty acid deficient chicken as a model for cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 816-24.
 37. Harper TB, Chase HP, Henson J, Henson PM. Essential fatty acid deficiency in the rabbit as a model of nutritional impairment in cystic fibrosis: in vitro and in vivo effects on lung defense mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 540-7.
 38. Lloyd-Still JD, Powers CA, Hoffman DR, et al. Bioavailability and safety of a high dose of docosahexaenoic acid triacylglycerol of algal origin in cystic fibrosis patients: a randomized, controlled study. *Nutrition* 2006; 22: 36-46.
 39. Panchoaud A, Sauty A, Kern Y, et al. Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: A randomized, crossover placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2006; 25: 418-27.
 40. McKarney C, Everard M, N'Diaye T. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD002201.
 41. Brady MS, Garson JL, Krug SK, et al. An enteric-coated high-buffered pancrelipase reduces steatorrhea in patients with cystic fibrosis: A prospective, randomized study. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1181-6.
 42. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 35-49.
 43. Littlewood JM, Wolfe SP. Control of malabsorption in cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 205-22.

KİSTİK FİBROZİSTE ENDOKRİNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KFBD, KF'te gelişebilen en önemli morbidite nedenlerinden birisidir.
- Poliüri, polidipsi, yeterli beslenme desteğine rağmen vücut ağırlığının artmaması, büyüme hızında düşme, pubertal gelişimin geri olması ve solunum fonksiyonlarında nedeni açıklanamayan bozulma gibi bulguları olan KF hastalarının diyabet açısından araştırılmasını gereklidir.
- KFBD tanısı diyabetin diğer tipleri için kullanılan kriterlerle konur.
- KFBD taraması için hastaların açlık kan şekerinin yıllık ölçülmesi ve akut hastalık, stres veya enfeksiyon durumlarında hastanede yatan hastalarda açlık ve tokluk kan şekeri takiplerinin yapılması önerilir.
- KFBD taraması amacıyla, açıklanamayan ozmotik semptomları olan, uygun beslenme önerilerine rağmen ideal vücut ağırlıklarına ulaşamayan ya da vücut ağırlıklarını koruyamayan, büyüme hızları düşük olan, gecikmiş pubertesi olan hastalarda OGTT yapılması önerilir.
- KFBD ve açlık hiperglisemisi olanlarda insülin verilmesi ve beslenmenin planlanması tedavinin temelini oluşturur.
- KFBD olup açlık hiperglisemisi olmayan veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda diyabet semptomları olmadıkça rutin insülin uygulaması önerilmez, ancak bu hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar riski arttığı için kan şekerelelerinin periyodik bir şekilde taranması önemlidir.
- KF'te malnütrisyon ve büyüme geriliği ciddi bir sorundur. Bu nedenle, hastaların vücut ağırlığı özellikle adölesan çağda dikkatli bir şekilde izlenmelidir.
- KF'li hastalarda puberte gelişimi genellikle gecikmiştir; bunun nedeni primer endokrin bozukluğa değil beslenme yetersizliğine bağlıdır.
- KF hastalarının malnütrisyon ve puberte geriliğini önlemek için yeterli ve dengeli bir şekilde beslenmeleri çok önemlidir.
- KF'te azalmış kemik mineral dansitesi, kendini osteopeni ve osteoporoz şeklinde gösterir.

- Kemik kaybı erken çocukluk döneminde meydana gelir, adölesan ve erken erişkin çağda hızlanır.
- Bu komplikasyonu erkenden tanımak için KF'li hastalarda serum Ca, P, Vitamin D, PTH düzeylerinin yıllık ölçümü, gecikmiş puberteli olgularda seks steroidlerinin ölçümü, adölesan yaş grubu ve erişkin hastaların yıllık kemik mineral dansitesi ölçümü önerilir.
- Osteoporoz ve osteopeninin önlenmesi için kalsiyum ve D vitamini desteği önerilir.

Kistik fibrozisli (KF) hastaların yaşam süresi, tedavi ve hasta bakımındaki gelişmelere paralel olarak uzamış ve sonuçta solunum sistemi ve sindirim sistemi organlarının dışındaki diğer sistemler ile ilgili komplikasyonların tanısı, tedavisi ve izlemi gündeme gelmiştir. Bu komplikasyonlar arasında endokrinolojik komplikasyonlar oldukça önemli bir yere sahip olup kistik fibrozise bağlı gelişen diyabet (KFBD), büyüme geriliği ve gecikmiş puberte ile kemik mineralizasyon bozukluğu en önemlileri arasında yer almaktadır [1].

KF'e Bağlı Gelişen Diyabet

KF'li hastaların %85'inde pankreatik yetmezlik gelişmekte ve pankreatik enzim replasmanı gerektirecek derecede ekzokrin pankreas yıkımı söz konusu olmaktadır [2]. KFBD'nin temel nedeni hastalarda yıllar içerisinde pankreas hasarının artması ile beraber pankreas adacık hücrelerinin kaybı ve insülin eksikliğinin gelişmesidir. Pankreas ekzokrin dokusu, fibröz doku ve yağ dokusu ile yer değiştirmektedir. Bu hastaların otopsi bulguları arasında pankreas adacıklarında sayısal azalma, beta hücre kitlesinde azalma, yağ infiltrasyonu, fibrozis, alfa hücrelerinde azalma, pankreatik polipeptid salgılayan hücrelerde azalma ve amiloid yapıda bir polipeptid tespiti sayılabilir.

Hastalardaki diyabet ve glukoz intoleransının esas nedeni insülin yetmezliği olsa da glukoz metabolizması, beslenememe, akut veya kronik enfeksiyon, artmış enerji tüketimi, glukagon yetmezliği, malabsorpsiyon, anormal barsak geçiş zamanı, karaciğer disfonksiyonu, artmış solunum iş yükü gibi KF'e özgü bir takım faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler değişken olduğundan glukoz toleransı da zaman içinde dalgalanmalar gösterebilmektedir [1].

KFBD patogeneğinde özellikle akut enfeksiyonlar sırasında olmak üzere insülin direnci rol oynayabilmektedir. KF olup diyabetik olmayan hastaların büyük çoğunluğu insülin-duyarlı gibi gözükseler de bu hastalarda özellikle enfeksiyonlar sırasında geçici olarak insülin direnci gelişmektedir. İnsülin direnci gelişmesindeki diğer bir sebep ise ekzojen glukokortikoid tedavisidir. KF'li hastalar gebelik sırasında gelişen insülin direnci nedeniyle gestasyonel diyabet gelişimi açısından da artmış risk altındadırlar. Genel olarak KF'de genotip ile fenotip arasındaki ilişki çok kuvvetli olmasa da pankreatik patoloji için genotipik özellik yön belirleyici olabilmektedir [1].

KF hastalarda diyabet prevalansı ile ilgili veriler farklılık göstermektedir. Bunun nedeni hastaların bir kısmının sadece açlık kan şekeri ile izlenmesidir. Yalnızca açlık hiperglisemisi ile KFBD tanısının konması bir çok hastanın saptanmasını ve KF'teki gerçek diyabet prevalansının doğru belirlenmesini engellemiştir. KFBD'li hastaların yalnızca üçte birinde açlık hiperglisemisi tespit edilirken kalan üçte ikide açlık hiperglisemisi tespit edilmemektedir [1].

KFBD prevalansı yaş ile beraber artış göstermekte ve daha sıklıkla 20'li yaşlarda saptanır [3]. Genel olarak KFBD prevalansı %12-34 olarak tespit edilmiş olsa da bu rakamlar yaş ve etnik köken ile değişkenlik göstermektedir [4,5]. ABD ve Avrupa'da KF'li hastaların %5-6'sında KFBD geliştiği tahmin edilmektedir. Ancak rutin tarama testlerinin yeterli şekilde uygulanmaması nedeniyle gerçek prevalans çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir [1,6,7].

Moran ve arkadaşlarının KF'li hastalarda OGTT ile yaptıkları değerlendirmede 5-9 yaş grubunda %9, 10-19 yaş grubunda %26, 20-29 yaş grubunda %35 ve 30 yaş üzerinde %43 KFBD saptanmıştır. Aynı çalışmada bozulmuş glukoz toleransı 5-9 yaş grubunda %34, 10-19 yaş grubunda %38, 20-29 yaş grubunda %42 ve 30 yaş üzerinde %27 oranında tespit edilmiştir [8].

"American Diabetes Association" (ADA) KFBD'yi "diyabetin diğer spesifik tipleri" başlığı altında sınıflandırmaktadır. KFBD, tip 1 ve 2 diyabetin bazı özelliklerini gösterse de diyabetin ayrı bir şeklidir [1,9,10]. KFBD'in klinik özellikleri, bu özellikler açısından tip 1 ve tip 2 diyabet ile karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

KFBD bulguları genellikle silik olmakta, hastalık sinsi bir şekilde seyretmektedir. Poliüri, polidipsi, yeterli beslenme

me desteğine rağmen vücut ağırlığının artmaması, büyüme hızında düşme, pubertal gelişimin geri olması ve solunum fonksiyonlarında nedeni açıklanamayan bozulma gibi bulgular KF'li hastaların diyabet açısından araştırılmasını gerektirmektedir.

KF hastalarında glukoz kontrolünün bozulması ile solunum fonksiyonlarının bozulması arasında yakın bir ilişkinin varlığını bildiren çalışmalar vardır [8]. Vücut ağırlığında yeterli artış olmayan ve solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan KF'li hastaların diyabet tanısı almaları ve insülin tedavisine başlamalarıyla solunum fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir [11,12].

KFBD ortalama 18-21 yaşında, kızlarda ve özellikle delta F508 mutasyonu için homozigot olan hastalarda biraz daha sık görülmektedir [13]. Hastalar tip 1 diyabet için neredeyse tipik kabul edilen immünolojik serum belirteçleri ya da HLA-DR profili açısından negatiftirler [14]. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları KF'li hastalar için de söz konusudur. Retinopati prevalansı %5-16, nefropati prevalansı %3-16, nöropati prevalansı ise %5-21 olarak bildirilirken makrovasküler komplikasyon riskinde anlamlı bir yükseklik tespit edilmemiştir [7,15].

Tanı

KFBD tanısı diyabetin diğer tipleri için kullanılan kriterlerle konur [1]. Buna göre:

1. İki veya daha fazla ölçümde açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl bulunması
2. İki veya daha fazla ölçümde rastgele alınan glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl bulunması
3. Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması yanında rastgele alınan glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl bulunması
4. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl bulunması tanı koydurucudur.

KF'li hastalar glukoz toleransına göre normal glukoz toleransı (NGT), bozulmuş glukoz toleransı (IGT), açlık hiperglisemisi olmayan KFBD ve açlık hiperglisemisi olan KFBD olmak üzere dört gruba ayrılır [6]. Tablo 2'de bu hasta gruplarının tanı kriterleri gösterilmiştir.

Başlangıçta hastalar insülin-duyarlı olup spektrumdaki yerleri insülin sekresyon kapasitelerine bağlı olarak değişmektedir. Akut enfeksiyon ya da glukokortikoid tedavi sırasında hastalar daha da fazla insülin-dirençli

Tablo 1. KFBD'in tip 1 ve tip 2 diyabetle karşılaştırılması

	Tip 1 DM	Tip 2 DM	KFBD
Başlangıç yaşı (yıl)	<20	>40	18-21
Vücut ağırlığına göre değerlendirme	Normal	Obez	Zayıf
İnsülin sekresyonu	Azalmış	Rölatif azalmış	Azalmış
İnsülin duyarlılığı	Azalmış	Çok azalmış	Azalmış
Otoimmün etioloji	(+)	(-)	(-)
Ketoasidoz	(+)	(-)	Nadir
Mikrovasküler komplikasyonlar	(+)	(+)	(+)
Makrovasküler komplikasyonlar	(+)	(+)	(-) ?

hale gelmekte ve spektrumun diyabet ucuna kaymaktadır. Söz konusu stres düzelince hastalar başlangıç noktalarına dönmektedirler. Başlangıç noktasında insülin tedavisi alan hastalarda akut hastalık sırasında insülin ihtiyacı hızlı bir şekilde artabilmekte, bazı hastalarda ise stres ve ya glukokortikoid tedavisi sırasında açlık hiperglisemisini önlemek amacıyla geçici olarak kısa süreli insülin tedavisine ihtiyaç duyulabilmektedir. Glukoz toleransları normal olan hastaların akut hastalık sırasında glukoz toleransları bozulabilir veya diyabet gelişebilir. Bu nedenle KFBD değerlendirmesi sırasında hastaların akut enfeksiyöz durumları da göz önünde bulundurulmalıdır [1].

Tarama testleri

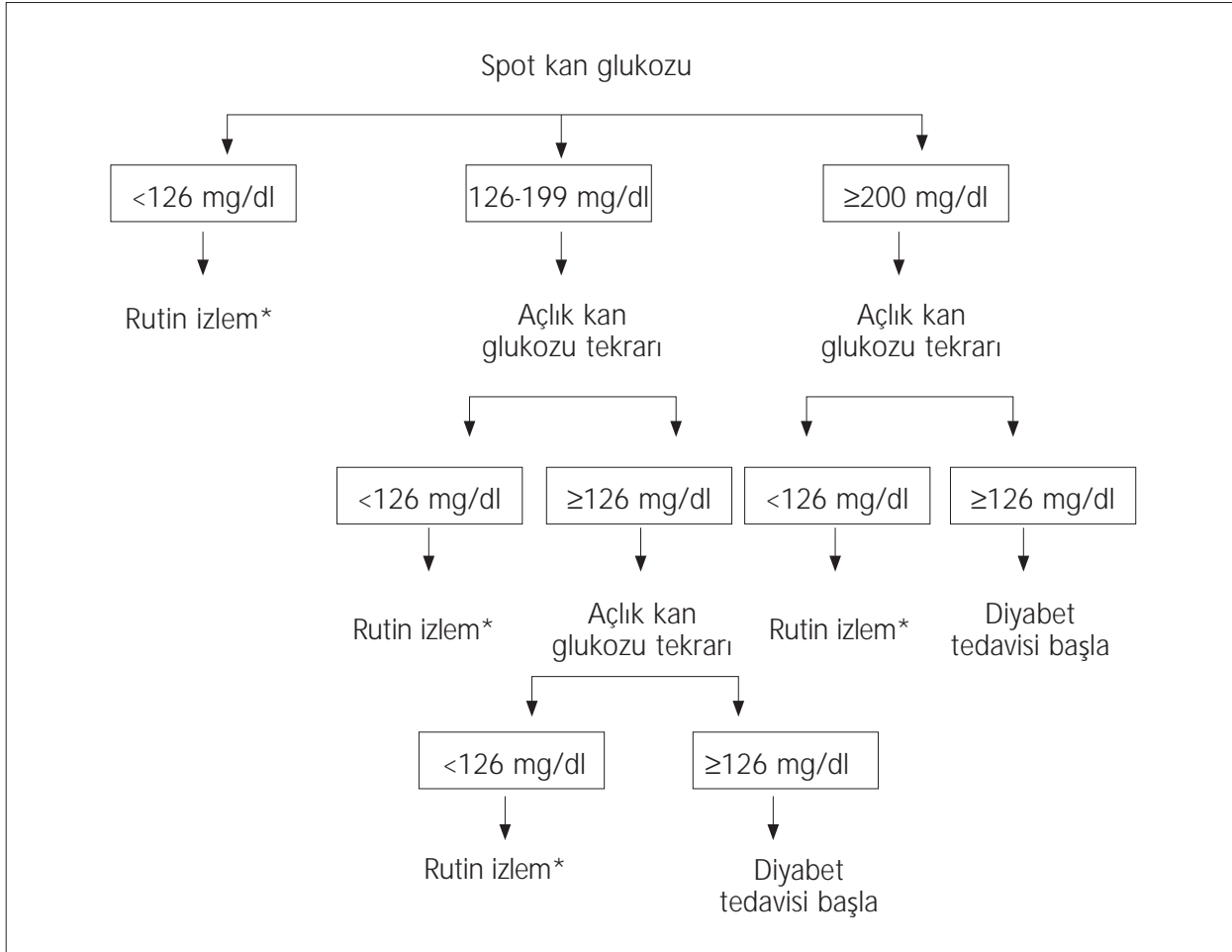
ADA açlık kan şekeri ölçümünü diyabette tarama testi olarak önermekte ve 126 mg/dl üzerindeki değerleri tanısal kabul etmektedir [8]. KF hastalarının rutin takiplerinde yıllık kan şekeri ölçümleri yapılmaktadır. Bu değer 126 mg/dl altında olması durumunda muhtemelen açlık hiperglisemisi bulunmamaktadır ve KFBD semptomları olmadıkça ek araştırmaya gerek kalmamaktadır. KF veya pankreas yetmezliği olan hastalarda KFBD taraması ile akım şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.

Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 1998 Consensus Konferansı'na göre; hastaların açlık kan şekerinin yıllık ölçülmesi ve akut hastalık, stres veya enfeksiyon durum-

Tablo 2. KF'li hastaların glukoz toleransına göre sınıflandırılması ve tanı kriterleri

	Açlık plazma glukozu (mg/dl)	OGTT 2. saat plazma glukozu (mg/dl)
NGT	<100	<140
IGT	<126	140-199
KFBD, açlık hiperglisemi (-)	<126	≥200
KFBD, açlık hiperglisemi (+)	≥126	≥200

NGT: Normal glukoz toleransı, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, KFBD: KF'e bağlı diyabet, OGTT: Oral glukoz tolerans testi



Şekil 1. KF ve pankreas yetmezliği olan hastalarda KFBD taraması (12)

* Açlık hiperglisemisi olmayan ve açıklanamayan poliüri, polidipsi, uygun kalori alımına rağmen kilo kaybı, gecikmiş puberte bulguları olan ve büyüme hızı düşük olan hastalarda OGTT yapılmalıdır.

larında hastanede yatan hastalarda açlık ve tokluk kan şekeri takiplerinin yapılması önerilmektedir.

Diyabet tanısı alan hastaların izleminde sık kullanılan bir tetkik olmakla birlikte KFBD'de hemogloblin (Hb) A1c'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir [1,8]. Bazı çalışmalarda Hb A1c'nin yeni tanı alan KFBD hastalarında normal olduğu görülmüştür. Bunun nedeni henüz tam olarak bilinmese de KF hastalarındaki artmış kırmızı küre döngüsü ve Hb A1c düzeylerini yükseltebilecek hipergliseminin olmayışı yapılan spekülasyonlar arasındadır [7].

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) diyabet semptomu olup açlık hiperglisemisi olmayan hastalarda tanıda kullanılabilir en güvenilir testtir [8]. Bununla beraber ADA bu testin diyabet taramasında rutin kullanımını önermemekte sadece seçilmiş vakalara uygulanması gerektiğini belirtmektedir [8]. OGTT yapılması önerilen durumlar; açıklanamayan ozmotik semptomları olan, uygun beslenme önerilerine rağmen ideal vücut ağırlıklarına ulaşamayan ya da vücut ağırlıklarını koruyamayan, büyüme hızları düşük olan, gecikmiş pubertesi olan hastalar olarak bildirilmiştir [16].

Devamlı kan şekeri ölçümü sağlayan sistem ("Continuous glucose monitoring system") ile glukoz düzeylerindeki dalgalanmalar saptanabilmekte ve bu sistem tip 1 diyabet hastalarının yanı sıra KF olup diyabeti olmayan erişkinlerde de kullanılabilir [17].

Çocuklarda KFBD ile tip 1 diyabet ayırımı güç olmaktadır. KFBD tanısı alan hastalar diyabetin diğer etiyolojileri açısından da mutlaka araştırılmalıdır [7]. Otoantikörlerin saptanması tip 1 diyabet tanısında yardımcı olmaktadır.

KFBD hastaları, diyabet olmayan KF'li hastalarla karşılaştırıldıklarında vücut ağırlıkları çok daha düşük ve solunum fonksiyonları çok daha bozuk olmaktadır [6]. Yapılan prospektif bir çalışmada yaş, cinsiyet, başlangıç solunum fonksiyonları ve respiratuar patojenler bakımından benzer özellikte olan hastalardaki glukoz intoleransı ve insülin yetmezliğinin derecesi, solunum fonksiyonlarında kötüleşme hızı ile korele bulunmuştur [11]. Danimarka'da yapılan çalışmalarda insülin yetmezliği ile hastaların klinik durumu arasında bir sebep sonuç ilişkisi olduğunu destekler şekilde KF'li hastalarda diyabet gelişiminden seneler önce vücut ağırlığı ve solunum fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerin insülin tedavisi ile tersine çevrilebildiği gösterilmiştir [12,18]. KF'de akciğer enfeksiyonları, insülin yetmezliği ve kilo kaybı sonucunda protein katabolizması hızlanmakta ve bu durum da glukoz intoleransına katkıda bulunmaktadır [1].

Tedavi

KFBD ve açlık hiperglisemisinin ayaktan yönetimi

Doktor, diyabet eğitim hemşiresi, diyetisyen ve psikoloğun da içinde yer aldığı diyabet ekibinin takım çalışması esastır. Tedavinin hedefleri kısaca şu şekilde olmalıdır:

- Çocuk ve adölesanlarda normal büyüme ve gelişmenin, erişkinlerde ise ideal vücut ağırlığının korunmasının dahil olduğu optimum beslenmenin sağlanması ve korunması
 - Diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarını azaltabilmek için hipergliseminin kontrol altında tutulması
 - Ağır hipoglisemiden kaçınmak
 - Psikolojik, sosyal ve duygusal yönden yeterli bakım ve desteği sağlamak
 - Hastanın yaşam tarzı ve KF hastalığının gerektirdikleri bakımından mümkün olduğunca esnek olmak
- KFBD'te insülin verilmesi ve beslenmenin planlanması tedavinin temelini oluşturur [8].

İnsülin tedavisi: Hastanın ihtiyacı doğrultusunda farklı insülin planları verilebilir. Bu hastalarda bazal insülin ihtiyacı düşüktür. Postprandial hiperglisemileri önleyecek tedavi şemaları gereklidir. Bu durumda bazal insülin ihtiyacını karşılayacak insülinler ile (NPH insülin veya glargin) hızlı ya da kısa etkili insülinlerin kombine edildiği çoklu doz insülin uygulaması kullanılır [1,8]. Hızlı etkili insülinlerin kullanımı gıda alımında problem olan hastalarda yemekten sonra insülin verilme imkanı da sağlaması bakımından avantajlıdır. Bazal-bolus insülin verilmesine hastaların uyumu gayet iyidir. Bu tedaviyi uygulayan hastalar tüketeceği karbohidrat miktarına göre hızlı etkili insülin alır. Hastanın karbohidrat-insülin oranı diyet kayıtları ile belirlenir. Bu şekilde hastalar arzu ettikleri yemek miktarına göre bolus insülin yapma şansı bulurlar. Son yayınlar insülini pompa ile verilen KFBD'li hastalarda protein katabolizmasının düzeldiğine ait verileri içermektedir [19]. Bu konuda daha fazla tecrübeye gerek vardır.

Beslenmenin düzenlenmesi: KFBD hastalarında beslenmenin düzenlenmesi çok önemli olup uygulanan prensipler tip 1 ve tip 2 diyabette uygulanandan farklılık gösterir [7]. Bu hastaların ideal vücut ağırlıklarının altında olmaları ve malabsorpsiyon nedeni ile hastaların günlük aldıkları kalori ve yağ miktarı kısıtlanmaz. Tuz kayıpları olduğu için, tuz kısıtlanmaz; tuz alınmasının artırılması desteklenir. Beslenme planının karbohidrat içeriği kişinin

Tablo 3. KFBD ile tip 1 ve tip 2 diyabette beslenme planı karşılaştırılması

	KFBD	Tip 1 ve Tip 2 diyabet
Kalori/gün	Kısıtlanmaz, yüksek kalorili beslenme	Kısıtlı değil, dengeli beslenme
Protein	Kısıtlanmaz	Nefropati varsa kısıtlanır
Yağ	Yüksek (Günlük kaloringin %40'ı)	Kısıtlı (Günlük kaloringin <%30'u)
Karbohidrat	Bireysel değişir	Bireysel değişir
Sodyum	>4 gr/gün	<2,4 gr/gün
Vitamin ve mineral	Desteklenir	Destek gerekmez

yemek yeme alışkanlığı ve tercihleri doğrultusunda şekillendirilmelidir. Karbohidrat sayımı yöntemi KF'li hastaların değişkenlik gösteren iştahları nedeni ile tüketebildikleri miktara göre insülin verilmesini sağlar. KFBD'li hastalarda beslenme planı ve Tip 1,2 diyabetten farkları Tablo 3'te özetlenmiştir.

İzlem: KFBD'li hastalarda günde en az dört defa kan şekeri ölçümü önerilmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde olduğu gibi mikrovasküler komplikasyonlar açısından izlenmeleri gereklidir. Her muayenelerinde kan basıncı ölçümü yapılır. Retinopati açısından yıllık göz kontrollerinin ve nefropati açısından mikroalbuminüri izlemi yapılmalıdır [1]. KFBD'li hastalarda akut enfeksiyon sırasında artan periferik insülin direnci nedeni ile insülin gereksinimi artmaktadır. Bu nedenle bu dönemde kan şekeri ölçümleri düzenli yapılmalı ve insülin dozlarında gerekli artırma sağlanmalıdır. Enfeksiyon düzeldikten sonra eski insülin dozlarına inilmesi gerekmektedir.

KFBD ve açlık hiperglisemisinin hastanede yatarken yönetimi

İnsülin tedavisi: Akut hastalık sırasında KF'li hastalarda insülin direnci olmakta ve bu hastalar hiperglisemi geliştirmeye yatkın olmaktadır. Hastaların bu sırada diyabet açısından taranması önemlidir. Açlık hiperglisemisinin 48 saatten daha uzun sürdüğü durumlarda insülin tedavisi genel olarak önerilmektedir. Akut hastalık sırasında insülin gereksinimi genellikle fazla olmaktadır ve glukoz düzeylerini kontrol altında tutmak için yakın takip ve hiperglisemi için uygun tedavi verilmesi gerekmektedir. Bazen hastalardaki beklenmedik bir şekilde gelişen insülin ihtiyacındaki artış akut bir hastalığın habercisi olarak değerlendirilebilmektedir. Bu gibi durumlarda insülin dozları kan şekeri değerlerine göre hızlı bir şekilde arttırılmalı ve fiziksel stres ortadan kalktığına veya azaldığına derhal eski dozlara düşülmelidir [1].

KFBD olup açlık hiperglisemisi olmayan veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların yönetimi

Açlık hiperglisemisi olmayan KFBD hastalarının tedavileri ile ilgili elde sınırlı veri olması nedeniyle bu konuda kesin bir rehber bulunmamaktadır. Diyabet semptomları olmadıkça rutin insülin uygulaması önerilmemektedir [8]. Hastalar mikrovasküler komplikasyonlar açısından artmış risk altında olduklarından bu hastaların da diyabet açısından rutin bir şekilde taranmaları gerekmektedir. Bu hastalar açlık hiperglisemi gelişimi açısından da artmış risk altında olduklarından kan şekerelelerinin periodik bir şekilde taranması önemlidir. Bu hastaların günde en az dört defa ayda da en az bir gün olacak şekilde kan şekerelelerini ölçmeleri önerilmektedir [1].

KF olmayan hastalarda bozulmuş glukoz toleransının mikrovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörü olduğu yönünde kanıt mevcut olmasa da [20]. KF'li ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda diyabet gelişme riski glukoz toleransı normal olan hastalara göre daha belirgin şekilde artmıştır [21].

Büyüme Geriliği ve Gecikmiş Puberte

KF hastalarında malnütrisyon ve büyüme geriliği hala ciddi bir sorun oluşturmaktadır [6]. Yaşa göre vücut ağırlığının persantilleri değerlendirildiğinde KF'li hastaların %20'sinin vücut ağırlığı 5 persentilin altındadır [1]. Hastaların yaşa göre boyları değerlendirildiğinde %17'sinin boy uzunluklarının 5 persentilin altında olduğu bildirilmektedir [21].

Hastaların vücut ağırlığı özellikle adölesan çağda dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Bu dönemde akciğer enfeksiyonlarında bir artış olabilmekte, eşlik eden diyabet ya da karaciğer hastalığı beslenme yönetimini daha karışık hale getirebilmektedir. Kronik sistemik hastalığa bağlı olarak KF'li hastalarda puberte gelişimi genellikle gecikmiştir. Büyüme ve puberte gelişiminin geriliği primer endokrin bozukluğa değil beslenme yetersizliğine bağlıdır.

Büyüme geriliği ve puberte gecikmesi aynı zamanda psikososyal stres de yaratabilmektedir. Kistik fibroziste boy kısalığı ve puberte gecikmesinin nedenleri arasında; yetersiz kalori alımı, yetersiz pankreas enzim desteği, kronik inflamasyon, gastroözefageal reflü, hepatobiliyer hastalık ve kronik sistemik glukokortikoid kullanımı sayılabilir. KF hastalarında düşük vücut ağırlığının özellikle kötü pronoz ve kötü klinik seyir ile ilişkili olduğu bilinmektedir bu nedenle bu hastalarda kilo alımını ve büyümeyi iyileştirecek tedaviler özellikle önemlidir [22]. KF'li her çocuk ve adölesandaki ortak hedef bu çocukların normal büyüme ve gelişmelerine olanak sağlamak olmalıdır. Bu amaç doğrultusunda hastalar yeterli ve dengeli bir şekilde beslenmelidirler [1].

KF'li kız ve erkeklerde gecikmiş puberte oldukça siktir [23]. Bu konuda malnütrisyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Pubertal erkek ve kız KF hastalarında hipotalamik pituitar aks üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda serum gonadotropinlerinin ve seks steroidlerinin pubertal artışlarında gecikme olduğu bunun da üreme sisteminin geç olgunlaşmasıyla ilgili olabileceği belirtilmektedir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda esansiyel yağ asit eksikliği olduğu bunun da pubertal gecikme ile ilgili olabileceği düşünülmektedir [24].

KF'li erkek hastaların büyük çoğunluğunda (%98) bilateral vas deferans yokluğu, veya atrofisi olabilmektedir. İzole konjenital bilateral vas deferans atrofisinin KF'in bir fenotipik özelliği olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda izole konjenital bilateral vas deferans atrofisi bulunan hastaların %70'inde KFTR geninde mutasyon olduğu saptanmıştır [25]. Son çalışmalarda ise KFTR geninin spermatogenez veya sperm maturasyonu için önemli olabileceği tespit edilmiştir. KF'li erkek hastalardan yapılan testis biyopsilerinde histolojik olarak hem normal hem de azalmış spermatogenez gösterilmiştir. Günümüzde KF'li erkek hastalar birtakım mikrocerrahi yöntemlerle baba olabilmektedirler. Mikrocerrahi olarak epididimden sperm aspirasyonu (MESA) veya perkütan olarak epididimden sperm aspirasyonu (PESA) intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile kombine edilerek fertiliteye yardım edilmektedir.

KF'li kız hastalarda kronik hastalık, koyulaşmış servikal mukus sekresyonu ve anovuluar menstrual siklus nedenleriyle azalmış fertilitate söz konusu olabilmektedir. Delta F508 mutasyonu açısından homozigot olan ve OGTT sonuçları patolojik olan kızlarda menarş yaşının geç olduğu tespit edilmiştir.

KF'li kız hastalarda gebelik hala tıbbi bir tartışma konusudur [24]. Daha önceki yıllarda bu hastalardaki gebelik oranının düşük, düşük, prematürite ve ölü doğum insidansının artmış olması ile morbiditenin yüksek olduğu kabul edilirken, günümüzde uygun tıbbi bakımın verilmesi ve hastaların primer hastalıkları bakımından klinik olarak iyi durumda olmaları durumunda KF'li hastaların gebelikleri sırasında kötüleşme risklerinin düşük olduğu bildirilmektedir [26]. Bununla beraber erken doğum KF'li gebeler için bir risk faktörü olmaya devam etmektedir.

Kemik Mineralizasyon Bozukluğu

KF'li çocuk ve erişkin hastalarda beslenme desteği ne kadar iyi sağlanmaya çalışılsa da hastalar yetersiz kemik mineralizasyonu ile karşı karşıya kalabilmektedirler [27]. Azalmış kemik mineral dansitesi ise sıklıkla osteopeni ve osteoporoz şeklinde kendini göstermektedir. Bu durum özellikle son zamanlarda KF'in ciddi bir komplikasyonu olarak tanınmaya başlanmıştır [1]. KF ile ilişkili kemik hastalığının erken çocukluk yıllarında başladığı bilinmektedir [28].

Normalde kemik yapımı ve yıkımı bir denge halindedir. Ancak KF'li hastalarda bu denge yıkım yönünde bozulmuştur. Kemik kitlesi özellikle adölesan dönemde artış gösterir ve bu dönem sonunda en yüksek düzeye ulaşır. Çocuk ve adölesan yaş grubunda bu kazanımı sağlayamayan tüm hastalar osteoporoz gelişimi açısından risk altındadır. Bu nedenle KF'te kemik kaybı erken çocukluk döneminde meydana gelmekte, adölesan ve erken erişkin çağda ise hızlanmaktadır [29].

Kemik mineral dansitesinin -2.5 SD'un altında olması osteoporoz, -1 SD ile -2.5 SD arasında olması ise osteopeni olarak tanımlanmaktadır. KF hastalarının farklı yaşlarda ve hastalığın farklı evrelerde olması, değerlendirme tekniklerinin farklı olması sebebiyle bu hastalardaki osteoporoz ve osteopeni prevalansını tanımlamak oldukça güç olmaktadır. Erişkin KF hastalarında gerek osteopeni gerek osteoporoz şeklindeki azalmış kemik dansitesi prevalansı yapılan çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur [30,31]. Klinik olarak stabil erişkin KF hastalarında osteoporoz prevalansı %20-31, osteopeni prevalansı ise %31-51 olarak tespit edilmiştir [30,32]. Akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilen ağır akciğer hastalığı olan hastaların hemen hemen hepsinde kemik mineral dansitesinde bir miktar düşüklük olmakla beraber bu hastaların %45'inde anlamlı derecede osteoporoz tespit edilmiştir. Akciğer transplantasyonu sonrasında ise osteoporoz prevalansı %70'lere kadar çıkabilmektedir [33]. KF'li çocuk ve adölesanlardaki osteoporoz prevalans çalışmaları erişkinlere göre daha az sayıdadır. Yapılan bir çalışmada lomber vertebra için ortalama z skoru 5-8 yaş

grubunda -0,39, 8-12 yaş grubunda -0,99, 12-18 yaş grubunda -1,69 olarak tespit edilmiştir [29].

Osteoporoz erişkin hayata kadar belirgin olarak ortaya çıkmasa da çocukluk ve adölesan dönemlerinde gelişmeye başlamaktadır. Puberte sırasında erişilen zirve kemik kitlesi bir hastanın hayatı boyunca olumsuz klinik etkiler ortaya çıkmadan daha ne kadar süre kemik kaybedebileceği konusunda fikir vermektedir. KF hastalarında azalmış kemik mineralizasyonu etiyolojisi, tedavisi ve korunması ile ilgili olarak elde fazla veri olmasa da bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Çocuk, adölesan ve genç erişkin KF'li hastalarda yapılan çalışmalarda bu hastalardaki azalmış kemik mineral dansitesi gösterilmiştir. Bununla beraber pankreas yetmezliği olup hafif-orta şiddette akciğer hastalığı olan KF'li hastalarda kırık riskinin artmadığı, esas olarak ilerleyen hastalık ile beraber kortikosteroid kullanımının artması ve fizik aktivitenin azalması ile ilişkili kırık riskinin arttığı bildirilmektedir [34]. Eşleştirilmiş normal kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında bu hastaların toplam vücut kemik mineralizasyonlarında yaklaşık olarak %20'lik bir eksiklik söz konusu olabilmektedir [27]. KF'li genç hastalar kemik minerallerini beklendiği hızda kazanamamakta ve zirve kemik kitlesine ulaşamamakta ve bunun sonucunda da erişkin hayata düşük kemik mineral dansiteleri ile girmektedirler. KF'te kemik mineral dansitesinin azalma nedenleri Tablo 4'te gösterilmiştir [27,30,32].

KF'li erişkin hastalarda görülen en sık kemik kırığı vertebra kompresyon kırıklarıdır. Bunu kaburga kırıkları takip etmektedir. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KF ve osteoporozu olan hastalarda vertebra kırığı riski 100 kat, kaburga kırığı riski ise on kat artmış olarak tespit edilmiştir. 2002 senesinde Kistik Fibrozis Vakfı Kemik Sağlığı Konsensus Konferansı'na göre KF'li hastalarda serum Ca, P, Vitamin D, PTH düzeylerinin yıllık ölçümü; gecikmiş puberteli olgularda seks steroidlerinin ölçümü; adölesan yaş grubu ve erişkin hastaların yıllık kemik mineral dansitesi ölçümü önerilmektedir.

Osteoporoz ve osteopeninin ortaya çıkmadan önce önlenmesi önemlidir. Kemik sağlığının normal olabilmesi için öncelikli olarak büyüme ve gelişme döneminde maksimum zirve kemik kitlesini kazanmak gerekmektedir. Bu

Tablo 4. KF'te kemik mineral dansitesinde azalma nedenleri

- D vitamini malabsorpsiyonu
- Kalsiyum malabsorpsiyonu
- Malnütrisyon
- Fizik aktivite azlığı
- Glukokortikoid tedavisi
- Puberte gecikmesi
- Akut ve kronik akciğer inflamasyonu
- Düşük düzeyde erişkin seks hormon düzeyleri
- Azalmış ağırlık taşıma aktivitesi

Tablo 5. Amerikan Bilim Akademisi'nin osteoporoz ve osteopeninin önlenmesinde beslenme desteği önerileri

	Önerilen
Kalsiyum	Yenidoğan-1 yaş: 200-300 mg/gün 1-3 yaş: 500 mg/gün 4-8 yaş: 800 mg/gün 9-18 yaş: 1300 mg/gün 19-50 yaş: 1000 mg/gün
D vitamini	800-1000 U/gün
Egzersiz	Fizik aktivite
Seks steroidleri	Östrojen ve testosteron tedavisi
Büyüme hormonu	Rutin kullanılmamaktadır

amaçla KF'li hastalarda yeterli ve dengeli beslenme ile enfeksiyon kontrolü sağlanmalıdır. Diyetle yeterli miktarda kalsiyum ve vitamin D alınmalıdır. Vitamin D emilimi yetersiz olsa da hastalar arasında değişkenlik göstermektedir. Standart dozlarda vitamin D alımı hastaların pek çoğunda normal vitamin D depolarının idame ettirilmesinde etkili olmayabilir. Amerikan Bilim Akademisi'nin önerileri Tablo 5'te gösterilmiştir. Suda eriyen vitamin D'nin (calcitriol) yağda çözünebilir vitamin D'den daha etkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Seks hormonu eksikliği olan hastalarda östrojen ve testosteron replasman tedavisinin standart hale getirilmesi belirtilmektedir [1].

Pamidronat'ın stabil KF'li hastalar ile akciğer transplantasyonu sonrasında izlenen KF'li erişkin hastalarda kemik mineral dansitesini arttırdığı gösterilmiştir [35,36]. Ancak üç ayda bir intravenöz şekilde verilme gerekliliği kullanımını güçleştirmektedir. Oral bifosfonatlar kullanım açısından daha uygundur. Ancak ösefageal lezyon geliştirme riski taşıdıkları için gastroösefageal reflü açısından yüksek riskli olan KF'li hastalarda kullanımları problemlili olabilmektedir [1]. Yine de KF'li hastalarda oral bifosfonatların 2-3 yıl süreyle kullanılmasının kemik mineralizasyonunda artış ile sonuçlandığı bildirilmiştir [37].

Büyüme hormonunun linear büyümeyi uyardığı bilinmektedir [38]. Büyüme hormonu tedavisi kronik böbrek hastalığı gibi temelinde büyüme hormonu eksikliği olmayan hastalıklarda kullanılmış ve anabolik etkisinden yararlanılmıştır [39]. KF'te de bu tedavi ile hastaların büyüme ve klinik izlemleri üzerinde olumlu etkilerin saptandığı ileri sürülmektedir. Bu tedavi ile hastaların büyüme hızı ve vücut ağırlığında artış, pulmoner fonksiyonlarında iyileşme, hastaneye yatış sıklığında azalma ve kemik kitlesinde artış sağlandığı kısa süreli çalışmalarla gösterilmiştir [22]. Özellikle uygun ve önerilen beslenme desteğine rağmen yeterli kilo alımı ve boy uzaması olmayan KF'li hastalarda büyüme hormonu tedavisinin uygulanabileceği bununla beraber bu konuda daha fazla deneyim sonuçlarına ihtiyaç olduğu bildirilmektedir [22]. KF'li hastalarda osteoporoz tedavisi için büyüme hormonu verilmesi rutin uygulamaya girmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Moran A. Endocrine complications of cystic fibrosis. *Adolescent Medicine* 2002; 13: 145-59.
2. Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow up exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 563-8.
3. Langg S, Hansen A, Thorsteinsson B, et al. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five-year prospective study. *Br Med J* 1995; 311: 655-9.
4. Langg S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Pediatr* 1994; 83: 849-53.
5. Dean M, Santis G. Heterogeneity in the severity of cystic fibrosis and the role of CFTR gene mutations. *Hum Genet* 1994; 93: 364-9.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 1998 Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 1999.
7. Riggs A, Seaquist E, Moran A. Guidelines for the diagnosis and therapy of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1999; 5: 378-83.
8. Moran A, Hardin D, Rodman D, et al. Diagnosis, screening and management of CFRD: A consensus conference report. *Diabetes Research and Clinical Practise* 1999; 45: 61-73.
9. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab* 2005; 31: 221-32.
10. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133: 10-7.
11. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in cystic fibrosis patients correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 891-5.
12. Langg S, Thorsteinsson B, Nerup J, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: Effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatrica* 1994; 83: 849-53.
13. Rosenecker J, Eicher I, Kühn L, et al. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 127: 441-3.
14. Langg S, Thorsteinsson B, Pociot F, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr* 1993; 82: 150-4.
15. Langg S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, et al. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatrica* 1994; 83: 72-7.
16. Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999; 28: 787-800.
17. Jefferies C, Solomon M, Perlman K, et al. Continuous glucose monitoring in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147: 396-8.
18. Langg S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 684-7.
19. Sulli N, Bertasi S, Zullo S, Shashaj B. Use of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with cystic fibrosis related diabetes: Three case reports. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 237-40.
20. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: S5-20.
21. Hardin DS, Ferkol T, Ahn C, et al. A retrospective study of growth hormone use in adolescents with cystic fibrosis. *Clinical Endocrinology* 2005; 62: 560-6.
22. Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, et al. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis:

- Results of a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2001; 139: 636-42.
23. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC, et al. Amenorrhoea in cystic fibrosis. *Clin Endocrin* 1987; 26: 187-95.
 24. Johannesson M, Landgren BM, Csemiczky G, et al. Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. *Human Reproduction* 1998; 13: 2092-7.
 25. Chillon M, Casals T, Mercier B. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332: 1475-80.
 26. FitzSimmons SC, Fitzpatrick S, Thompson B. A longitudinal study of the effects of pregnancy on 325 women with cystic fibrosis. 10th North American Cystic Fibrosis Conference. *Pediatr Pulmonol (Suppl)* 1996; 13: 99-101.
 27. Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 80-4.
 28. Boyle MP. Update on maintaining bone health in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 453-8.
 29. Henderson RC, Specter BB. Kyphosis and fractures in children and young adults with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 125: 208-12.
 30. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000; 55: 798-804.
 31. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 961-7.
 32. Merkel PA, Herlyn K, Lapey A, et al. Osteoporosis in adults with cystic fibrosis. *Ped. Pulmonol (Suppl)*. 1999; 19: 294.
 33. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996; 109: 1176-83.
 34. Rovner AJ, Zemel BS, Leonard MB, et al. Mild-moderate cystic fibrosis is not associated with increased fracture risk in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 147: 327-31.
 35. Haworth CS, Selby PL, Adams JE, et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 314-6.
 36. Aris RM, Lester GE, Renner JB, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 941-6.
 37. Conway SP, Oldroyd B, Morton A, et al. Effect of oral bisphosphonates on bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Thorax* 2004; 59: 699-703.
 38. Tanner JM, Hughes PCR, Whitehouse RH. Comparative rapidity of response of height, limb muscle, and limb fat to treatment with human growth hormone in patients with and without growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol* 1977; 84: 681-96.
 39. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, Keizer Schrama SM, et al. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in pre-pubertal children with chronic renal failure. *Lancet* 1991; 338: 585-90.

KİSTİK FİBROZİSİN PSİKOSOSYAL YÖNÜ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'in oldukça ağır seyredebilmesi ve tedavi sürecinin zorluğu, hem hasta çocuk hem de aile için büyük bir stres kaynağıdır ve çocuk ve aileyi ruhsal açıdan etkileyebilmektedir.
- KF hastalarında depresyon, anksiyete bozuklukları, davranış sorunları, yeme problemleri, tedavi uyumsuzluğu gibi sorunlar sık görülmektedir; bu gibi durumlardan şüphelenildiğinde hastalar ruh sağlığı merkezlerine yönlendirilmelidir.
- KF'li çocuk ve ailesine ruhsal/davranışsal yardım sadece ruh sağlığı çalışanlarının değil bu hastaları izleyen tüm ekip çalışanlarının görevidir. Bu yardımlar, çocuk ve ailedeki ruhsal sorunlar için risk etkenlerini azaltmak, olumlu baş etme yollarını pekiştirmek ve desteklemek açısından önemlidir.

Son yıllarda gelişen tanı ve tedavi olanaklarıyla kronik hastalıkların çoğunda yaşam süreleri artmıştır ve böylece hastalığın çocuk ve ailenin üzerindeki etkileri de daha fazla önem kazanmıştır.

Kronik hastalıklar, çocuk ve aileleri sosyal ve duygusal açıdan etkileyebilmektedir [1]. Hastalık gelişmekte olan çocuğun yaşantısında en sık rastlanan stres kaynaklarından biridir. Çocuklarda her hastalık ve hastaneye yatış ruhsal örselenmeye neden olmayabilmektedir. Çocukların hastalığa tepkileri, hastalıkların çocuk ve ergende ruhsal sorun yaratıp yaratmaması çok sayıda etkene bağlı olarak değişmektedir. Hastalığın akut ya da kronik olması, hayatı tehdit edici olması, görünür ya da kalıcı engele neden olması gibi hastalıkla ilgili etkenler çocuğun tepkilerinde belirleyici olabilmektedir. Ayrıca çocuğun yaşına, mizaç özelliklerine göre hastalığa tepkisi değişmektedir. Aile işlevselliği, yaşit ilişkisi, kültürel değer ve inançlar gibi etkenler de hasta çocuğun ele alınmasında önemlidir. Sonuç olarak pek çok etken birbiriyle etkileşerek hem çocuğu hem aileyi etkilemektedir.

Kronik hastalığı olan çocuk ve ergenlerle yapılan araştırmalarda, bu çocukların normal yaşlılarına oranla daha fazla oranda duygusal ve davranışsal sorunlar yaşadığı gösterilmiştir. Kronik hastalığa ikincil gelişen psikolojik sorunların yaygınlığı %10-30 olarak bildirilmektedir [2,3]. Bunlar uyum sorunlarından depresyona kadar varabilen

ve çocuğun dış dünyayla bağlarını koparmasına neden olabilecek kadar ağır duygusal sorunlar olabilir. Kronik hastalıklar duygusal ve davranışsal sorunlar için riski iki kat, eğer tıbbi durum görünür ve fiziksel şekil bozukluğuyla ilişkiliyse riski üç kat artırmaktadır [2].

Kistik fibrozis (KF) çok sayıda sistem tutulumuyla giden, hastalık belirtilerinin zaman zaman alevlendiği, günlük zaman alıcı tedaviler gerektiren, hastaneye yatışın sık olduğu, ilerleyici ve ölümcül olan kronik bir hastalıktır. Hastalığın oldukça ağır seyretmesi, tedavi sürecinin zorluğu hem hasta çocuk hem de aile için büyük bir stres kaynağıdır. Diğer kronik hastalıklara benzer olarak çocuk ve aileyi ruhsal açıdan etkileyebilmektedir. KF gibi kronik bir hastalıkla büyümek çocuk ve ergenler için oldukça zorlayıcı durumdur ve bu durum psikososyal uyum sorunları için risk etkeni olabilmektedir.

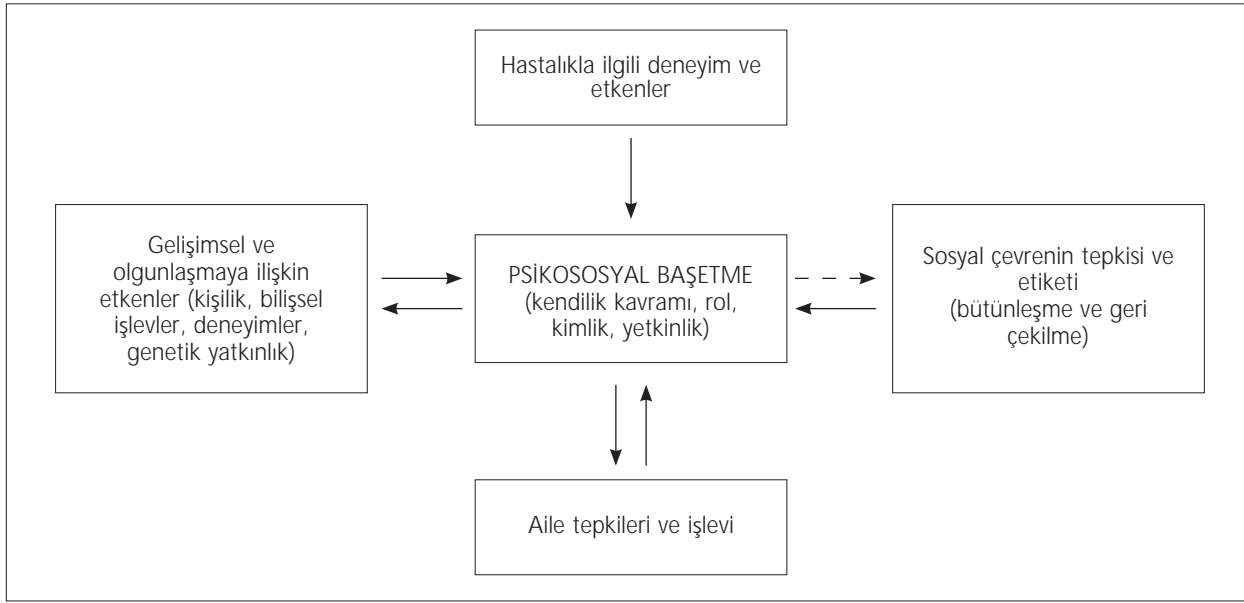
KF'e Uyum

Hastalığa uyum hastanın hem yaşam kalitesini etkileyecek hem de tedavi uyumunu da artıracaktır. Kronik hastalığa psikososyal uyum; hastalıkla ilişkili etkenler, gelişimsel etkenler, aile reaksiyonları ve işlevleri, sosyal çevrenin etiketi ve tepkilerinden oluşan ve birbirini etkileyen etkenlere bağlıdır [4]. Şekil 1'de kronik hastalıkla baş etmede rol oynayan etkenler görülmektedir.

KF olanlarda akranlarından psikolojik uyum açısından fark olmadığını saptayan araştırmalar bulunduğu gibi bu çocuklarda psikiyatrik hastalıkların yüksek oranda görüldüğünü saptayan araştırmalar da bulunmaktadır. KF olan çocuk ve ergenlerde özellikle depresyon, anksiyete bozuklukları, karşı olma karşı gelme bozukluğu ve yeme bozukluğu olmak üzere ruhsal hastalıkların sık olduğunu bildirilmiştir [5]. KF olan 5-18 yaş arasındaki hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir araştırmada çocukların 1/3'ünde ciddi duygusal bozukluklar saptanmıştır [4]. KF'li çocuk ve ergenlerde daha önceki çalışmalarda bulunan psikiyatrik hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Uyumda Hastalıkla İlişkili Etkenler

Uyuma aracılık eden hastalıkla ilgili etkenlerden hastalık şiddeti en sık çalışılan değişkendir. Bugüne kadar bu konuda yapılmış araştırmalar arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır.



Şekil 1. Kronik hastalık sürecinde baş etme modeli

Thompson ve arkadaşları [6], KF'li çocuklarda aktivite düzeyi, solunum sistemine ait fizik bulgular, öksürük, büyüme, beslenme, akciğer grafi bulgularından oluşan Shwachman klinik değerlendirme sistemi ve solunum fonksiyon testleri ile çocukların psikolojik uyumları arasında ilişki bulmamıştır. Ergenlerle yapılan araştırmalarda da hastalıkla ilgili değişkenlerle davranış değerlendirme listesi puanları ve kendilik kavramı arasında ilişki gösterilememiştir [7,8]. Bu araştırmaların tersine ağır hastalığı olanların daha kötü uyum gösterdiğine dair kanıtlar da vardır. İki ayrı araştırma vital kapasite ve hastalık şiddetini psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olarak bildirilmiştir [4,9].

Bu değişkenin önemi tam olarak anlaşılammış olsa da hastalık şiddetinin ergenlerden daha çok çocuklar için önemli olduğu düşünülmektedir.

Hastalığa uyum sağlayabilmenin en önemli yollarından biri de hastalıkla ilgili bilgi sahibi olmaktır. Hastalığı öğrenme, bilgi alma ve ardından hastalığın kabulü ile uyum için gerekli baş etme yolları geliştirilecektir. Bywater [10], 12-16 yaş arasındaki 27 hastanın hastalıkları ile ilgili bilgi düzeyini incelediğinde her hastanın hastalığının ismini ve hastalıkta kür olmadığını bildiklerini gözlemiştir. %33'ü daha ayrıntılı bilgi almak istediğini çoğunluk ise doktorundan daha fazla bilgi öğrenmek istemediklerini ifade etmiştir. Hastalıklarının en kötü özelliği sorulduğunda 2 hasta tedavisinin olmaması, diğerleri ise ilaç tedavisi, fizyoterapi ve diyet olduğunu söylemiştir. KF hakkında yetersiz bilgi ve doğru olmayan inançlar psikolojik sıkıntıyla ilişkili olabilir. Gerçek sağlık durumu ve hastanın algıladığı sağlık durumu arasında fark vardır. Bu farklılık hastalığın etkisi ve/veya tıbbi tedaviyi anlamada yetersizlik olduğunu gösterir. Araştırmalarda özellikle erişkin KF'ilerde kendilerini daha sağlıklı olarak görme konusunda yanlış bir inanç sık olarak gözlenmiştir. Fakat bu, hastalığın etkilerine değer verilmediği ve hastalığın neden olduğu sorunların yanlış bir nedene bağlandığı

anlamına gelmez. Bu hastalar normal sorun ve yaşam krizlerini hastalık sahibi olma şeklinde yanlış yorumlayabilmektedir. Böyle durumlarda gizli kaygılarını dışa vurma yönünde çalışmak ve psikolojik destek önemlidir. Ergen ve ailelerinde genel olarak hastalığın etkilerine aşırı değer verme eğilimi sık olarak gözlenmektedir [11].

Hastalığın komplikasyonları ve tedaviyi yanlış anlamaların psikolojik sorunlara yol açması olasıdır. Bazı hastalarda ani ölüm beklentisi gibi gerçekçi olmayan korkular bulunmaktadır. Fiziksel değişkenlerle açıklanamayan somatik yakınmalar da duygusal kaynaklı sorunlara işaret edebilir.

Uyumda Bireye Özgü Gelişimsel Etkenler

Uyum bireyin gelişimsel özelliklerine, olgunlaşma düzeyine, bilişsel işlevlerine ve genetik yatkınlık gibi çok sayıda etkene göre değişebilmektedir.

Yaşla hastalık uyumu arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda genel olarak küçük yaş grubunda daha az oranda depresyon ve anksiyete saptanırken ergen ve erişkinlikte duygusal bozukluk sıklığı daha fazla bildirilmiştir [12].

Bebekler ve küçük çocuklarda uyumu büyük oranda anne ve babanın tanıya reaksiyonları ve hastalığa uyumuna bağlıdır. KF'li çocuğu olan anneler hastalığın tanı fazında yüksek oranda stres yaşarlar ve çocuklarını da sağlıklı yaşatlarından daha az uyumlu olarak tanımlamaktadırlar. Küçük çocuklarda daha çok beslenme bozukluğu, kötü beslenme, kusma, regürjitasyon şeklinde beslenme davranışı sorunları, karşı gelme, uyku sorunları gibi sorunlar yaşanmaktadır. Okul çağı çocuklarda hastalık görece gizlilik döneminindedir. KF psikolojik gelişimsel görevlerde etkili olabilir. Psikolojik bozukluk sadece hastalıktan kaynaklanmayabilir, aile ve çevresel stresten de etkilenebilmektedir. Okul çağında çocuklar sosyal ve duygusal görevlerle karşı karşıya gelir. Otonomi, inisiyatif ve

ustalık kazanmaya odaklıdır. Bunların gelişimi olumlu benlik saygısı ve akran ilişkileri kurmada yardımcı olur. Bilişsel olarak bu dönem çocukları somut dönem düşünme özelliği olduğundan hastalığı da somut olarak kavrarlar ve “şimdi ve burada” olarak işlemler (örneğin: hastaneye geldiklerinde duygusal reaksiyon gösterirler). Bu nedenle çoğu KFli çocuk kendilerini sağlıklı olarak algılar ve hastalık belirtilerini anlama, tedavi etkilerini fark edebilme becerileri daha azdır. Bu dönemde bebeklik dönemi sorunlarının devamı, olumsuz hastalık algısı, kendini farklı hissetme, destekleyici arkadaş ilişkisi yokluğu, hastalıkla ilgili korku ve endişe ve depresyon belirtileri gibi sorunlarla karşılaşmaktadır. Ergenlik döneminde ise bireyin psikolojik bağımsızlık kazanması, kimlik gelişimini tamamlaması beklenir. Hastalık normal gelişimsel görevleri sınırlandırır. Anne babalar ergenin bağımsız olarak işlev görmesine izin vermez. Böylece genç kimlik, bağımsızlık, arkadaşlık, fertilitte, beklenti alanlarında kayıp yaşar, benlik saygısı ve kendilik değerinde (self-worth) bozulmayla birlikte depresyon belirtileri gösterebilir.

Bunun yanında anksiyete bozuklukları da daha sık olarak görülmektedir [13]. Çocuk ve ergenler arasındaki farklılıklar yanında ergen ve erişkinler arasında da uyum açısından farklar bildirilmiştir. Cowen ve arkadaşları [7], 16-19 yaş ve 20 yaş üzeri 2 grubu karşılaştırmıştır. 20 yaş üzerinde duygusal bozulma daha fazla bulunmuştur. Bunun yaşla birlikte ölüm ve fiziksel yetersizliğe reaksiyon olarak görülebileceği düşünülmüştür.

Uyumda Sosyal Çevre İle İlgili Etkenler

KFli çoğu hasta kişilerarası ilişkilerde sorun yaşar. Genel olarak geri çekilme ve sosyal uyumsuzluk gösterirler. Hastalarda öksürük, balgam çıkarma, kötü gaita gibi utanç yaratabilecek belirtiler olduğunda psikolojik sorunlar yaşanabilir ve sosyal geri çekilme daha fazla yaşanır. Ayrıca ergenlikle birlikte beden imajı öne çıktığından boy kısalığı ve puberte gecikmesi yaşayan ergenlerde kötü beden algısı da sosyal geri çekilmeyi artırabilmektedir. Bu nedenle bu belirtilerin olabileceği konusunda ergenler önceden bilgilendirilmesi önerilmektedir.

Tablo 1. KF'te psikopatoloji çalışmaları

Tanı	Yazar	Örneklem	Sonuçlar
DEPRESYON	Lawler (1966)	4-19 yaş	%72 depresyon
	Tropauer ve ark. (1970)	12-18 yaş	%75 güvensizlik ve yetersizlik duyguları
	Bywater ve ark. (1981)	12-16 yaş	%63 kendini kötü ve keyifsiz hissetme
	Burke ve ark. (1989)	9-15 yaş	%11 depresyon, %5.8 atipik depresyonu
	Thompson ve ark. (1992)	7-12 yaş	%9 depresyon
	Pearson ve ark. (1991)	8-40 yaş	8-15 yaşta %14 depresyon, 16-40 yaşta %42 depresyon
ANKSİYETE BOZUKLUĞU	Burton (1973)	7-14 yaş	%70 sosyal kararsızlık, tedirginlik, tepkisizlik, utangaçlık ve yeni durum ve görevlerde korkaklık
	Burke ve ark. (1989)	9-15 yaş	%37 Anksiyete bozuklukları, %4 panik bozukluğu, %11.5 ayrılık kaygısı bozukluğu, %10 aşırı anksiyete bozukluğu, %11.5 fobi
	Thompson ve ark. (1990)	6-17 yaş	%37 anksiyete bozuklukları
	Pearson ve ark. (1991)	8-40 yaş	16-40 yaş %22 anksiyete bozuklukları, 8-15 yaş %6.9 anksiyete bozuklukları
YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI	Burton (1973)	2-7 yaş	Aşırı öfke nöbetleri
	Simmons ve ark. (1987)	6-11 yaş	%23 uyumsuz davranış
	Thompson ve ark. (1990)	6-17 yaş	%23 karşı olma karşı gelme bozukluğu, %9 davranım bozukluğu, %4 DEHB
YEME BOZUKLUKLARI	Steinhausen ve Schindler (1981)	5-18 yaş	%16 yeme bozukluğu
	Pearson ve ark. (1991)	8-15 yaş	%16 yeme bozukluğu
DİĞER HASTALIKLAR	Steinhausen ve Schindler (1981)	5-18 yaş	%16 uyku bozukluğu
	Steinhausen ve Schindler (1981)	5-18 yaş	%14 enürezis
	Thompson ve ark. (1992)	7-12 yaş	%13 enürezis

Okul çağı çocuklarda okula uyumlu ilgili sorunlar yaşanamabilmektedir. Hastalık nedeniyle okula devamsızlık çocukların hem arkadaşlık ilişkilerini etkileyebilir hem de ders başarısında düşme nedeniyle düşük benlik saygısına neden olabilmektedir.

Uyumda Aile İle İlişkili Etkenler

KF'e uyumda sadece hastalar değil aileler de zorluk yaşamaktadır. Tanının öğrenilmesiyle birlikte aile bu yeni sürece uyum sağlayana kadar çeşitli evrelerden geçmektedir. Tanıdan sonra ailelerde en sık görülen tepki şoktur. Bu dönemde hastalıkla ilgili aşırı korku ve anksiyete yaşanabilir. Zaman içinde hastalığı yadsıma gelişir. Kızgınlık, suçluluk duygularının yaşanmasıyla birlikte hastalık kabul lenilebilmektedir.

Aileler çocuğun hastalığıyla ilgili endişeleri, hastalığın genetik geçişli olmasından dolayı duydukları suçluluk duyguları ve hastalıkla baş etme konusundaki yetersizlikleri nedeniyle çocuklara disiplin uygulama ve sorumluluk verme gibi alanlarda zorluk yaşamaktadırlar. KF'li çocuklarda bu nedenle karşı gelme şeklinde davranış sorunları sık olarak görülmektedir.

Hastalıkla birlikte aile yaşantısında da değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Hastalığa özgü tedavilerin yoğun olarak evde devam etmesi, enfeksiyon kontrolü nedeniyle ailelerin sosyal yaşantıları kısıtlanmaktadır. Görevlerin paylaşılmasıyla ilgili sorunlar da yaşanmaktadır. Hastalıkla ilgili görevlerin daha çok anneler tarafından yapıyor olması anneler için ek bir stres kaynağı olabilmektedir. Hastalığın ailenin yaşantısında en önemli yeri tutması anne baba ilişkisini de etkilemektedir. KF'li çocukların ailelerinde evlilik doyumunun az olduğu ve evlilik çatışmalarının daha fazla olduğu bildirilmektedir.

Aile içi ilişkilerde sorunlar olabilmektedir. Bu ailelerin birbiriyle ilişki kurmada zorluk yaşadığı, hastalıkla ilgili konularda konuşmaktan kaçındıkları ve kopuk ilişkiler yaşadıkları gözlenmiştir. Hastalığa uyumda aile içinde destekleyici ilişkiler oldukça önemlidir. Ailesi ile iyi ilişkiler kuran ve destek alan çocukların psikososyal uyumunun daha iyi olduğu bilinmektedir.

Tüm bu stres kaynakları anne ve babaları etkilemektedir. Ailelerde psikiyatrik hastalık gelişimi sık olarak görülmektedir. Annelerde en sık depresyon babalarda ise geri çekilme gözlenmiştir. KF'li çocukların kardeşlerinde de davranış sorunları görülebilmektedir.

Aile uyumu ile çocuğun uyumu arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda ailenin hastalıkla daha iyi baş ettiği ve uyum gösterdiği durumlarda çocukların psikososyal yönden daha sağlıklı, benlik saygılarının yüksek ve tedavi uyumlarının da iyi olduğu saptanmıştır [14,15].

Çocukların hastalığa uyumunda ailenin uyumu da önemli bir etken olduğundan ailenin yaşadığı zorluklar sağlık çalışanları tarafından bilinmeli ve erken tanınmalıdır. Özellikle yeni tanı dönemi ve ergenlik dönemi ailelerin daha çok zorlandığı dönemler olduğundan bu dönemde yaşanabilecek zorluklar önceden görülüp ailelere rehberlik edilmelidir. Aileleri çocuklarına hastalıkla ilgili daha

fazla bilgi ve sorumluluk verme, özerkliği sağlama konusunda desteklemek ailenin yükünü de azaltabilecektir.

KF'te Tedavi Uyum

KF'te uygulanan tedavi rejimleri; hava yolu temizleme teknikleri, ilaçlar, beslenme desteği ve egzersizleri içermektedir. Bu günlük tedavileri yapmak uzun saatler almakta ve uyumda sıklıkla zor olmaktadır. Tedaviye uyumda psikolojik, davranışsal ve ailesel etkenler de rol oynar. Bu etkenlere dikkat etmek önemlidir çünkü kronik hastalıkta kötü uyum daha fazla akut epizotla, hastaneye yatışın sık olmasıyla ve erken ölüm olasılığıyla ilişkilidir [16]. Tedaviye uyum morbidite ve mortaliteyi azaltır.

Tedaviye katılım, hastanın davranışlarının sağlığı için önerilenlere uyumlu ve tutarlı olması durumudur. Kronik hastalıklarda tedaviye uyum oranları genellikle düşüktür. Yaklaşık %30 oranında tedavi uyumsuzluğu bulunmaktadır. KF'te ise ergenlerde %50, çocuklarda ise %50'nin altında tedavi uyumu bildiren araştırmalar bulunmaktadır [17,18]. Llorente ve arkadaşları [19], 15 yaşın altında tedavi uyumsuzluğu %23.8, 15 yaş üstünde %69.2 olarak bulunmuştur. Tedavi uyumsuzluğu olan grupta hastaların daha büyük yaşta oldukları, hastalık gelişim süresinin uzun ve hastalıklarının daha şiddetli oldukları saptanmıştır.

KF'li Çocuk ve Ailesine Ruhsal/Davranışsal Yardım

KF'li çocuk ve ailesine ruhsal/davranışsal yardım sadece ruh sağlığı çalışanlarının değil bu hastaları izleyen tüm ekip çalışanlarının görevidir. Bu yardımlar, çocuk ve ailedeki ruhsal sorunlar için risk etkenlerini azaltmak, olumlu baş etme yollarını pekiştirmek ve desteklemek açısından önemlidir.

- Öncelikli olarak hastalık, değerlendirme süreci ve tedavi hakkında bilgilendirmek önemlidir. Bu bilgilendirme hem aileyi hem de çocuğu içermelidir. Genellikle çocukların bilgilendirilmesi konusunda eksiklikler yaşanmaktadır. Oysa çocukların hastalıkları konusunda bilgi sahibi olmaları hastalığa ve tedaviye uyumlarını artıracaktır. Hastalıkları hakkında bilgi sahibi olmayan çocuklarda bu belirsizlik kaygı yaratır. Bu durum birçok yanlış yorumlamalara ve ruhsal hastalık gelişimine yol açabilir. Çocuklara bilgi verilirken gelişim düzeylerine dikkat edilmeli ve ağrı, fiziksel belirtiler konusunda gerçekçi bilgiler verilmelidir.
- Özellikle hastalığın tanı fazında olmak üzere çocukta ve ailede çeşitli tepkiler gelişmektedir. Yadsıma, yansıtma ve entellektüalizasyon (düşünselleştirme) gibi savunma mekanizmaları gelişebilir. Hasta ve aile hastalık yokmuş gibi davranabilir ya da hastalığı inceler, hekim gibi konuşur, nedenlerini bilimsel terimlerle açıklamaya çalışabilir. Bazen de hastalık nedeniyle duyduğu suçluluk, kızgınlık ve öfkeyi sağlık çalışanlarına yansıtabilir. Böyle durumlarda hekim, hasta ve ailenin duygularını dışa vurmasına izin vermelidir. Genellikle aile ve çocukla iyi bir iletişim kurmak, sorunlarına olanak tanımak ve destekleyici yaklaşımlarla güven ilişkisi kurulur ve bu sorunlar çözülebilir.

- Hastalığa özgü görevler aileye yeni sorumluluklar getirmekte ve ailenin sosyal aktivitelere katılımını azaltmaktadır. Bu durum anne babalık rollerinde zorluk yaşamalarına, evlilik ilişkisinde sorunlara ve ebeveynlerde ruhsal sıkıntılara neden olacaktır. Bu ailelerde genel olarak az konuşma eğilimi, sessizlik ve iletişim azlığı görülür. Ailelere aile düzeni ve günlük rutinlerini korumaya yönelik önerilerde bulunulmalıdır. Ayrıca anne ve babanın hem kendi aralarında hem de çocuklarıyla hastalık hakkında konuşabilmeleri, duygu ve düşüncelerini paylaşabilmeleri desteklenmelidir.
- Hasta olmayan diğer çocuklarda; anne ya da babanın evden ayrılması, yeni aile koşullarına uyum, ailenin kardeşe ilgisini kıskanma ve kızgınlık, hasta kardeşin bakımını üstlenme gibi sorunlarla karşılaşılır. Kardeşlerde depresyon, kaygı, kızgınlık, suçluluk duygusu ve sosyal geri çekilme gibi tepkiler gözlenebilmektedir. Sağlıklı kardeşe yöneltilen ilginin az olması yalnızlık, üzüntü ve anne babaya ulaşamama duyguları yaratabilir. Anne ve babanın sağlıklı kardeşten beklentilerinin artması ve hoşgörülerinin azalması kardeşleri olumsuz etkiler. Bu nedenle aileler bu konuda eğitilmeli ve kardeşler için koruyucu çevrenin nasıl sağlanacağı tartışılmalıdır.
- Hastalık süreciyle birlikte, ailenin hasta çocuğa tutumlarında değişiklikler gözlenebilmektedir. Anne babalarda suçluluk ve öfkeyi dengelemek için aşırı düşkünlük, bebesileştirme ya da aşırı yumuşaklık tutumları görülmekte ve bunlar çocuğun davranış sorunlarına neden olabilmektedir. Ayrıca çocukların tedavileriyle ilgili sorumluluk almasına da engel olmaktadır. Bazen çocuğun enfeksiyonlardan korunması için sosyal ortamlardan, arkadaş ilişkilerinden uzak tutulması hatta okula gönderilmemesi görülebilmektedir. Okula devam ve diğer sosyal ortamlara katılma; çocuğun kendine güveninin artması, sağlıklı yaşatlarıyla uyumlu ilişki kurması ve diğer çocuklar gibi normal olma, görülme isteğini geliştirmesi açısından çok önemlidir. Aileler mutlaka bu konularda eğitilmeli ve önerilerde bulunulmalıdır.
- Ailelerin ve çocukların kendi duygu ve düşüncelerini paylaşabilecekleri, aynı durumdaki kişiler ile tanışabilecekleri destek gruplarının oluşturulmasında oldukça yararlıdır. Bu konuda sosyal hizmet uzmanları ya da ruh sağlığı çalışanlarıyla birlikte çalışmak önemlidir.
- Hastaların kontrol muayeneleri sırasında, sadece fiziksel sağlıkları değil psikososyal uyumları da değerlendirilmelidir. Genellikle aile ve çocuktaki ruhsal sorunlar atlandığından bu çocuklar ve ailelerinin ruh sağlığı açısından tedavi ve destek alma oranları oldukça düşüktür. Bu nedenle çocuklarda ve ailelerde görülebilecek ruhsal sorunlar sağlık çalışanları tarafından bilinmeli ve gerektiğinde uygun yönlendirilme yapılmalıdır.

Ruh Sağlığı Merkezlerine Yönlendirilmesi Gereken Durumlar

- KF'li çocuklarda ve özellikle de ergenlerde depresyon sık görülen bir ruhsal hastalıktır. Okul öncesi çocukta

üzgün görünme, gülümsememe, ağlama, kilo alamama, hareketlerde yavaşlama, oyun ve diğer etkinliklere ilgisinde azalma, bedensel belirtiler (karın ağrısı, baş ağrısı), eşyalara, kendine yada başkalarına yönelik saldırganlık sık görülen depresyon belirtileridir. Daha büyük çocuklarda can sıkıntısı, huzursuzluk, dikkatini toplamada güçlük, okul başarısında düşme, psikomotor yavaşlama, arkadaş ve etkinliklere ilgi kaybı, uyku ve iştah değişiklikleri, değersizlik duyguları, intihar düşüncesi ve girişimleri, okuldan kaçma, madde kullanımı ve davranış sorunları görülebilir. Bu belirtilerin bulunduğu ve çocukta belirgin sıkıntı ve işlev kaybına yol açtığı düşünülen çocuklar mutlaka ruh sağlığı merkezlerine yönlendirilmelidir.

- KF'li çocuklarda anksiyete bozuklukları da oldukça yaygın olarak görülmektedir. Sosyal kararsızlık, tedirginlik, tepkisizlik, utangaçlık, yeni durum ve görevlerde korkaklık gibi sosyal fobi belirtileri; aşırı mükemmeliyetçilik, titizlik, sürekli yatıştırılmaya ihtiyaç duyma, huzursuzluk, aşırı heyecanlı ve endişeli olma gibi yaygın anksiyete belirtileri; anne babadan ayrılmaya direnç gösterme, ayrılık durumlarında aşırı sıkıntı ve kaygı duyma, okul reddi, yalnız kalamama ve yatama gibi ayrılık kaygısı bozukluğu belirtileri görüldüğünde tedavi için yönlendirilmelidir.
- KF'li çocuklarda davranış sorunları da önemli bir sorun alanıdır. Yetişkinlerle sık tartışmaya girme, aşırı öfke nöbetleri, başkalarını kızdıracak şekilde davranma, sık kavga etme, başkalarına fiziksel olarak zarar verme, okuldan kaçma gibi yıkıcı davranış bozukluğu belirtileri bulunduğu ruh sağlığına merkezlerine başvurmaları önerilmelidir.
- KF'li hastalarda yeme problemleri özellikle küçük çocuklarda oldukça sık görülür. Aileler ve çocuklar arasında önemli çatışma alanlarından biridir. Bu tür sorunlarla karşılaşıldığında öncelikle izleyen hekim tarafından çocuğun iştah duygusunun düzenlenmesi ve açlık-tokluk duygusunun gelişmesi için öğünlerin düzenlenmesi, yemek sırasında oyuncak, televizyon gibi dikkat dağıtıcı nesnelerin terk edilmesi, beslenme sırasında zorlayıcı olma gibi tutumlardan uzaklaşılması gibi temel öneriler verilmelidir. Bunlardan sonra devam eden sorunlar varsa ruh sağlığı çalışanlarından yardım almaları istenmelidir.
- Tedavi uyumsuzluğu KF'li çocuk ve ergenlerde çok yaygın bir sorundur. Özellikle ergenlerde daha fazla görülmektedir. Tedavi uyumsuzluğunda önemli olan etkenler hekimler tarafından bilinmeli, böyle bir durumla karşılaşınca uyumu düzeltmeye yönelik girişimlerde bulunulmalıdır. Bunun için öncelikle hasta ve aile ile iyi ilişkiler kurulması ve bilgilendirilmesi, zaman yönetimi ve tedavi planının kolaylaştırılmasını sağlanması, tedaviyle ilgili çocuğun karar verme ve katılımının sağlanması gibi girişimler izleyen hekim tarafından uygulanmalıdır. Bu girişimlerle tedavi uyumunda yol alınamayan hastalar ruhsal hastalık açısından incelenmek üzere ruh sağlığı merkezlerine yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Barlow JH, Ellard DR. The psychosocial well-being of children with chronic disease, their parents and siblings: an overview of the research evidence base. *Child Care Health Dev* 2006; 32:19-31.
2. Cadman D, Boyle M, Szatmari P, Offord DR. Chronic illness, disability, and mental and social well-being: findings of the Ontario Child Health Study. *Pediatrics* 1987; 79: 805-13.
3. Lavigne JV, Fier-Routman J. Psychological adjustment to pediatric physical disorders: a meta-analytic review. *Journal of Pediatric Psychology* 1992; 17: 133-57.
4. Steinhausen HC, Schindler HP. Psychosocial adaptation in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Dev Behav Pediatr* 1981; 2: 74-7.
5. Smith BA, Wood BL. Psychological factors affecting disease activity in children and adolescents with cystic fibrosis: medical adherence as a mediator. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 553-8.
6. Thompson RJ, Gustafson KE, Hamlett KW, et al. Psychological adjustment of children with cystic fibrosis: the role of child cognitive processes and maternal adjustment. *J Pediatr Psychol* 1992; 17: 741-55.
7. Cowen L, Corey M, Simmons R, Keenan N, Robertson J, Levison H. Growing older with cystic fibrosis: psychologic adjustment of patients more than 16 years old. *Psychosom Med* 1984; 46: 363-76.
8. Simmons RJ, Corey M, Cowen L, Keenan N, Robertson J, Levison H. Emotional adjustment of early adolescents with cystic fibrosis. *Psychosom Med* 1985; 47: 111-22.
9. Steinhausen HC, Schindler HP, Stephan H. Comparative psychiatric studies on children and adolescents suffering from cystic fibrosis and bronchial asthma. *Child Psychiatry Hum Dev* 1983; 14: 117-30.
10. Bywater EM. Adolescents with cystic fibrosis: psychosocial adjustment. *Arch Dis Child* 1981; 56: 538-43.
11. Pfeffer PE, Pfeffer JM, Hodson ME. The psychosocial and psychiatric side of cystic fibrosis in adolescents and adults. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 61-8.
12. Pearson DA, Pumariaga AJ, Seilheimer DK. The development of psychiatric symptomatology in patients with cystic fibrosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 290-7.
13. Duff AJ. Psychological interventions in cystic fibrosis and asthma. *Pediatr Respir Rev* 2001; 2: 350-7.
14. Johnson MR, Gershowitz M, Stabler B. Maternal compliance and children's self-concept in cystic fibrosis. *J Dev Behav Pediatr* 1981; 2: 5-8.
15. Patterson JM, McCubbin HI, Warwick WJ. The impact of family functioning on health changes in children with cystic fibrosis. *Soc Sci Med* 1990; 31: 159-64.
16. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence to medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40: 794-811.
17. DiGirolamo AM, Quittner AL, Ackerman V, et al. Identification and assessment of ongoing stressors in adolescents with a chronic illness: an application of the behavioral analytic model. *J Clin Child Psychol* 1997; 26: 53-66.
18. Modi AC, Lim CS, Yu N, et al. A multi-method assessment of treatment adherence for children with cystic fibrosis. *J Cystic Fibros* 2006; 5: 177-85.
19. Arias Llorente RP, Bousoño García C, Díaz Martín JJ. Treatment compliance in children and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 359-67.

KİSTİK FİBROZİSTE ENFEKSİYON KONTROLÜ VE HİJYENİK ÖNLEMLER

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'li hastalarda mikroorganizmalar hastadan hastaya, sağlıklı taşıyıcılardan hastaya, ya da çevresel kaynaklardan hastaya bulaşabilmektedir. Bu nedenle, KF hastalarının izleminde enfeksiyon kontrolü ve hijyenik önlemlere mutlaka dikkat edilmelidir.
- Birçok epidemiyolojik çalışma KF hastaları arasında özellikle *P. aeruginosa*'nın çapraz enfeksiyonu olduğunu göstermektedir.
- Çapraz enfeksiyonun önlenmesi için enfekte olmayan hastaların enfekte hastalar ile karşılaşmasının engellenmesi (segregasyon) için gereken uygun önlemlerin ve hijyenik önlemlerin alınması gereklidir.

Son yıllarda, kistik fibrozisli (KF) hastalarda, mikroorganizmaların hastadan hastaya bulaşmasının gösterilmesi nedeniyle, bu popülasyonda enfeksiyon kontrolü önem kazanmıştır. Hastaların sadece hastanede değil, ayaktan ve evde tedavi edilmeye başlamasıyla, bu durum daha da dikkat çekici olmuştur. Ayrıca, hastaların antibiyotiklerini oral, inhalasyonla ya da intravenöz olarak sık bir şekilde almalarıyla birlikte, direnç kazanma oranları artmış ve çok ilaca dirençli mikroorganizmalar giderek artmıştır. Hastaların geçirdikleri enfeksiyonlar, hayat süresi ve kalitesini büyük ölçüde etkilemektedir. Bütün bu nedenlerden dolayı KF hastalarının izleminde enfeksiyon kontrolü ve hijyenik önlemlere mutlaka dikkat edilmelidir.

Patojenlerin rezervuarları ve bulaşma yolları

S. aureus, sağlıklı kişilerin %30'unun anterior burun deliklerindeki deride kolonize olmuştur. Bu nedenle, sağlıklı taşıyıcılardan KF hastalarına bulaşma el teması yoluyla olmaktadır. Metisilin dirençli *S. aureus*'un (MRSA) KF olmayan hastalardan KF hastalarına veya KF hastasından KF hastasına bulaşması da bildirilmiştir ve hastanede bu bulaşma daha sık olmaktadır [1].

P. aeruginosa, suda yaşayan ve tuza hassas bir mikroorganizmadır. Genellikle kirli su kaynaklarında, hastane lavabolarında, tuvalet ve duşlarda, dişçi aletlerinde, iyi klorlanmamış yüzme havuzlarında, hava nemlendiricilerinde ve su içeren birçok tıbbi alette bulunur. *P. aeruginosa*, protein veya balgam gibi diğer organik maddeler içeren ortamlarda da uzun süre yaşar. *P. aeruginosa*

aerosolleri, nebulizatör, tuvalet, lavabo ve dişçi aletleri gibi kontamine rezervuarlardan ortaya çıkar ve KF hastaları *P. aeruginosa* ile enfekte olur. *P. aeruginosa*, KF merkezlerinde sağlık personelinin ve hastaların ellerinde ve öksüren KF hastaların bulunduğu ortamın havasında bulunabilir. Önemli bir *P. aeruginosa* kaynağı da kronik olarak *P. aeruginosa* ile enfekte olan KF hastalarıdır [1,2].

B. cepacia kompleksi bakterileri, toprakta ve bitkilerde yaşayan mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar, çevreden insanlara bulaşır; KF hastalarında çapraz enfeksiyon da bildirilmiştir [1,2].

Nontüberküloz mikobakteriler (NTM) de dişçi aletleri dahil, birçok su içeren rezervuarlarda bulunur. Tıbbi aletlerin yetersiz dezenfeksiyonu ya da sterilizasyonu sonucunda ya da çevresel bulaşma sonucunda hastanelerde salgınlar olabilir. Bu aletlerin kullanımıyla insandan insana geçiş bildirilmemiştir. Antibiyotik tedavisinin de KF hastalarında NTM ile kolonizasyon ya da enfeksiyon riskini artırmaktadır [1].

KF hastalarında *Aspergillus* türleri ile enfeksiyon, antibiyotik tedavisi sonucu olabilir. Özellikle hastane içindeki inşaatlar nedeniyle aerosolize olup hastaları enfekte edebilir [1].

KF hastalarında bulaşma, direkt hastadan hastaya, sağlıklı taşıyıcılardan hastaya, çevresel kaynaklardan hastaya olabilmektedir. KF hastalarının çoğu, hayat boyu aynı mikroorganizmayı taşıyabilmektedir ve özellikle kardeşler arasında çapraz enfeksiyon meydana gelebilmektedir [1]. Fakat sıklıkla *P. aeruginosa*'nın ilk olarak nereden bulaştığı bilinmemektedir. Bulaşma yollarının saptanabilmesi için tiplendirme metodları kullanılmaktadır. KF'te kronik enfeksiyonda bakterilerde fenotipik değişiklikler olabileceği için mikroorganizmaların tanımlanabilmesi için genetik yöntemler kullanılmaktadır. KF'te mikrobiyal ajanların rezervuarları Tablo 1'de, muhtemel bulaşma yolları ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

"Çapraz enfeksiyon" tek bir suşun insandan insana ya da ortak bir kontamine kaynaktan insana bulaşması sonucu ortaya çıkan enfeksiyon salgınına ifade eder.

Birçok epidemiyolojik çalışma KF hastaları arasında *P. aeruginosa*'nın çapraz enfeksiyonu olduğunu göstermektedir [3-7]. Ayrıca kardeşler arasında da bulaşma olduğu gösterilmiştir [8]. KF için düzenlenen yaz kamplarında da çapraz enfeksiyon olabilmektedir [9]. *B. cepacia*

ve *S. aureus* ile de çapraz enfeksiyon bildirilmiş olup başka mikroorganizmalar ile bildirilmemiştir [1].

Çapraz Enfeksiyonun Önlenmesi

Eğer uygun enfeksiyon önlemleri alınır, yani enfekte hastalar enfekte olmayan hastalardan ayrılırsa ve hijyen kuralları uygulanırsa, çapraz enfeksiyon önenebilir. KF merkezine başvuran hasta sayısı arttıkça, çapraz enfeksiyon riski artacaktır. Çapraz enfeksiyonu önlemek için, özellikle büyük merkezlerde, düzenli olarak belli aralıklarla kültür alınmalı, insidans oranları hesaplanmalı ve bakteriyel tiplendirme yapılmalıdır. İnsidans oranları yüksekse veya artıyorsa ve tiplendirme de yayılımı düşündürüyorsa, muhtemel kaynak ve bulaşma yolları bulunmalı ve uygun enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır [1].

Birçok merkezde, KF hastalarının birbirlerinden ayrılmalarının ve uzak tutulmalarının (segregasyon), *P. aeruginosa* ile çapraz enfeksiyonu önlemede etkin olduğu gösterilmiştir [10]. Bazı merkezlerde ise bu yöntemin etkili olmadığı belirlenmiştir [11]. Yine de bazı merkezler,

KF hastalarının yaz kampları ya da diğer sosyal olaylara katılmalarını desteklememektedir [12]. Bunun yanısıra, nebulizatörler, diğer tıbbi aletler, lavabo, tuvalet ve dışçı aletleri gibi *P. aeruginosa*'nın çevresel rezervuarlarının dekontaminasyonu için hijyenik önlemler mutlaka önerilmektedir. KF merkezinde çalışan hastane personeli ve hastalar için el dezenfeksiyonuna dikkat edilmelidir. El hijyeni için alkol bazlı el solüsyonlarının, su ve sabuna göre daha etkili olduğu bilinmektedir, ancak eller çok kirliyse, kan ve çeşitli vücut sıvıları bulaşmışsa, su ve sabunla el yıkanması önerilmektedir [13]. KF'li hastaların çapraz enfeksiyonunu önlemek için gerekli hijyenik önlemler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Segregasyonun pratikte uygulanması, merkezden merkeze göre değişmektedir, fakat değişmeyen şey, enfekte olmayan hastaların enfekte hastalar ile karşılaşmasının engellenmesi için gereken uygun önlemlerin alınması gerekliliğidir. Kardeşlerin segregasyonu, aile yaşantısını etkileyeceği için, önerilmemektedir. Çapraz enfeksiyonun önlenmesi için gerekli hijyenik önlemlerin

Tablo 1. KF'te mikrobiyal patojenlerin potansiyel rezervuarları [1]

Atık su (Lavabolar, tuvaletler, duşlar)
Kirli dereler
Su içeren tıbbi aletler
Uygun olarak klorlanmamış yüzme havuzları
Hava nemlendiricileri
Uygun olarak temizlenmemiş diş hekimi aletleri
Enfekte hastalar
Kontamine olmuş sağlıklı kişiler
Toprak
Sebzeler
Bitkiler

Tablo 2. KF'te mikroorganizmaların bulaşma yolları [1]

1. Aerosolize olmuş bakterinin direkt aspirasyonu ya da ele kontaminasyonu ile (Aerosolize bakterinin bulaşması için yakın temas (1 metre) ve elden temas ile çevresel kaynaklarda yüksek konsantrasyonda bakteri miktarı gereklidir)
2. Kontamine gıdaların yenilmesi ile
3. Enfekte hastalar ya da kontamine sağlıklı kişiler ile direkt temas ile (Temasın uzun süre olması ve yakınlığı ile geçiş riski artar. Balgam içerisinde bakteri uzun süre yaşar)
4. *P. aeruginosa* veya *B. cepacia* ile çapraz enfeksiyon hastane içi ya da hastane dışında, örneğin: evde, okulda, seyahat sırasında, restoranlarda, halka açık yerlerde, yaz kamplarında ya da toplantılarda olabilir

Tablo 3. KF'li hastaların çapraz enfeksiyonunu engellemek için önlemler [1]

1. Hastane içinde ve hastane dışında hastaların ayrı tutulması
2. Hijyenik önlemlerin alınması
 - Hastaların, ziyaretçilerin ve hastane personelinin el hijyeni
 - Nebulizatörlerin, dış fırçalarının, bardakların, vs paylaşılmaması
 - Kontamine materyallerin uygun şekilde atılması
 - Nebulizatör gibi aletlerin uygun şekilde sterilizasyon ya da dezenfeksiyonu
 - Lavaboların, ısıtma aletleri kullanılarak dezenfeksiyonu
 - Hasta odalarının dezenfektan sabunlarla günlük olarak temizlenmesi

alınması amacıyla, hastalara, yakınlarına ve hastane sağlık personeline eğitim verilmesi gereklidir. Uygun önlemler ile çapraz enfeksiyon riskinin azaltılması mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Döring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibr* 2004; 3: 67-91.
2. Saiman L, Siegel J. Infection Control in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 57-71.
3. Döring G, Jansen S, Noll J, et al. Distribution and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* in a hospital ward. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 90-100.
4. Cheng K, Smyth RL, Govan JR, et al. Spread of beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis clinic. *Lancet* 1996; 348: 639-42.
5. Hoiby N, Pedersen SS. Estimated risk of cross-infection with *Pseudomonas aeruginosa* in Danish cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 395-404.
6. McCallum SJ, Corkill J, Gallagher M, Ledson MJ, Hart CA, Walshaw MJ. Superinfection with a transmissible strain of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis chronically colonised by *P. aeruginosa*. *Lancet* 2001; 358: 558-60.
7. Jones AM, Webb AK, Govan JR, Hart CA, Walshaw MJ. *Pseudomonas aeruginosa* cross-infection in cystic fibrosis. *Lancet* 2002; 359: 527-8.
8. Wolz C, Kiosz G, Ogle JW, Vasil ML, Schaad U, Botzenhart K, Döring G. *Pseudomonas aeruginosa* cross-colonization and persistence in patients with cystic fibrosis. Use of a DNA probe. *Epidemiol Infect* 1989; 102: 205-14.
9. Mortensen JE, Fisher MC, LiPuma JJ. Recovery of *Pseudomonas cepacia* and other *Pseudomonas* species from the environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 30-2.
10. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995). *Pediatr Pulmonol* 1999; 8: 159-66.
11. Chen JS, Witzmann KA, Spilker T, Fink RJ, LiPuma JJ. Endemicity and inter-city spread of *Burkholderia cepacia* genomovar III in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139: 643-9.
12. Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF, Kissing J, van der Laag J, Melchers WJ. Risk of cross-colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in a holiday camp for cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 572-5.
13. Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: S6-52.

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA AŞILAR

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF hastaları, ülkemizde uygulanan rutin aşı programı ile aşılanmalıdır.
- KF hastalarına ülkemizdeki rutin aşı programı dışında Hepatit A, suçiçeği ve yıllık influenza aşıları da önerilmelidir.
- Bu hastalarda RSV profilaksisi uygulanması ve *P. aeruginosa* aşısı ile ilgili yeterli kanıt bulunmaması, halen çalışmalar devam etmektedir.

Kistik fibrozis (KF) hastalarının ulusal aşılama programını izlemesi önerilmektedir. KF hastalığının rutin aşılama programı için bir kontraendikasyon olmadığı akılda tutulmalı, tetanoz, difteri, boğmaca, çocuk felci, kızamık, kızamıkçık, kabakulağa karşı rutin aşılama ile uygun koruma sağlanmalıdır. Kronik hastalığı olan birçok çocukta olduğu gibi KF'li hastalar da okula düzenli gidememeleri ve hastane yatışları gibi nedenlerle ulusal aşılama programını izleyememekte, bu durum da aşı ile kontrol edilebilecek hastalıkları geçirme risklerini artırabilmektedir [1]. KF hastalarında hırıltı veya öksürük, aşığı yapmamak veya geciktirmek için bir neden teşkil etmemektedir [2]. Yalnızca bazı durumlarda aşılanmanın geciktirilmesi söz konusu olmaktadır. Yakın zamanda ya da halen 2 mg/kg/gün veya üzerinde dozda sistemik prednizolon kullanımı aşıların etkinliğini engelleyebileceğinden ya da canlı aşılarla hastalık riskini artırabileceğinden, bu durumda aşılama geciktirilebilmektedir [3]. İnhal steroidler ise aşılama için kontraendikasyon değildir [1].

Transplantasyon düşünülen KF'li hastalarda o zamana kadar yapılmış olan aşılar gözden geçirilmeli, eksik kalan aşılar varsa mutlaka tamamlanmalıdır [1]. Suçiçeği, oral çocuk felci, kızamık-kızamıkçık-kabakulak ve BCG gibi canlı-attenué aşılar, bağışıklığı baskılanmış hastalara uygulanamayacağından, mutlaka transplantasyon öncesi yapılmalıdır [3].

KF hastalarında rutin aşılar dışında, hepatit A, influenza aşısı gibi bazı özel aşıların uygulanması da sözkonusu olabilmektedir [1,4,5].

Hepatit A ve B Aşıları

KF hastalarında hepatit A ve B prevalansı ve aşılanması ile ilgili yeterli veri bulunmamasıyla birlikte KF'li hastalarda karaciğere ait bulgular görülebildiği bilinmekte, etken virüsler ile karşılaşıldığında fatal hepatit A ve B enfeksiyo-

nu riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, KF hastaları, rutin aşı programında bulunan hepatit B aşısı ile birlikte hepatit A aşısı için de bir hedef kitle olarak değerlendirilmektedir. Aşılama için uygun zamanın kronik karaciğer hastalığı tanısı konulduğu dönem ya da tercihen KF tanısı konulduğu dönem olabileceği belirtilmektedir [1,6].

Suçiçeği Aşısı

Suçiçeği enfeksiyonu solunum sisteminde kötüleşmeye neden olabileceğinden ve transplantasyon sonrası KF hastaları steroid veya diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavilere ihtiyaç duyabileceğinden KF hastaları suçiçeği aşısı için hedef kitlelerden birini oluşturmaktadır [7,8]. Rutin uygulamada, suçiçeği aşısının ilk dozu 12-18'inci aylar arasında, ikinci dozu ise 4-6 yaş arasında yapılmaktadır. Daha önce bir kez aşılanmış olan çocuk ve adölesanlara ikinci doz aşı yapılması, hiç aşılanmamış olanlara da en az 4 hafta ara ile iki doz aşı uygulanması önerilmektedir [9]. Suçiçeği geçirme öyküsü olmayan ya da aşılandığı kanıtlanmış olmayan tüm hastalar transplantasyon bekleme listesine konulmadan önce mutlaka suçiçeği aşısı ile aşılanmalıdır [1].

Streptococcus pneumoniae Aşıları

Amerikan Pediatri Akademisi iki yaşından büyük tüm KF'li hastaların 23-valanlı pnömokok polisakkarit aşısı ile aşılanmasını önermektedir [1,10]. Polisakkarit antijenlere karşı geliştirilen immün cevap T-lenfosit bağımlı olmadığından, polisakkarit aşıların oluşturduğu bağışıklık geçici olmaktadır. Bu nedenle, koruyuculuğu devam ettirmek için aşı tekrarı gerekmektedir. Genellikle, diğer açılardan sağlıklı olan kişilerde her 5-7 yılda bir, antikor titrelerindeki azalmanın hızlı olacağı düşünülen ve invazif hastalık riski yüksek olan hastalarda ise her 3-5 yılda bir aşı tekrarı önerilmektedir. Polisakkarid aşılar, tam gelişmemiş immün sistemleri polisakkarid antijenlere yeterli yanıt oluşturamayan iki yaşından küçük çocuklarda etkin olmamaktadır. Bununla birlikte, günümüzde polisakkarit-protein konjuge aşılar da bulunmaktadır. Bu aşılardaki protein kısmı T-hücre bağımlı immün yanıt oluşturmakta, hayatın ilk aylarında verildiğinde bile yüksek miktarda antikor geliştirilmesini sağlamaktadır. Bu konjuge aşılar, 2-23 ay arasındaki tüm çocuklara ve 24-59 ay arasındaki risk taşıyan çocuklara önerilmektedir [1].

Bu önerilerle birlikte, KF'li hastaların invazif pnömokok enfeksiyonu açısından yüksek risk taşıdığına dair literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca, KF'li hastalar normal immünkompetan kişilere göre daha geniş bir aralıkta pnömokokal polisakkarit antikor düzeyine sahip olabilmektedir. Bu nedenle KF'li hastaların aşılama öncesi antikor düzeyi bilinmediği takdirde 23-valanlı polisakkarit aşılarla yapılan evrensel aşılanmanın sorun oluşturabileceği, özellikle yüksek antikor düzeyi olan hastalarda artmış inflamatuvar reaksiyona ve akciğer hasarına yol açabileceği de bildirilmektedir. Buradan yola çıkarak 23-valanlı polisakkarit aşılarla aşılanmanın yalnızca koruyucu antikorları olmayan KF'li hastalarda uygulanmasını önerenler de bulunmakta, bu durumun özellikle akciğer transplantasyonu düşünülen hastalarda daha önemli olduğu vurgulanmaktadır [1].

Ülkemizde konjuge pnömokok aşısı rutin aşı programı dahilinde tüm çocuklara uygulanmaktadır.

Haemophilus influenzae Aşısı

Haemophilus influenzae polisakkarid-protein konjuge aşısı KF hastaları dahil tüm bebeklerde ve çocuklarda genel aşılanma programı içerisinde önerilmektedir [1].

Respiratuvar Sinsitiyal Virüs'ten Korunma

Respiratuvar sinsitiyal virüs (RSV), bebek ve çocuklarda viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli nedenidir [11,12]. KF'li erişkin ve çocuklarda viral enfeksiyonlar akut pulmoner alevlenmeye ve havayolu obstrüksiyonunun kötüleşmesine neden olabilmektedir [13-15]. KF'li hastalarda RSV enfeksiyonunun havayolunda inflamatuvar değişikliklere neden olduğu ve ilk *P. aeruginosa* enfeksiyonunun gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir [16-19]. KF'li bebeklerin tek bir sezonda normal kontrollerle aynı sayılarda RSV enfeksiyonu geçirdiği, bununla birlikte, RSV enfeksiyonunun KF'li bebeklerde önemli pulmoner morbiditeye, uzun süreli hastane yatışlarına ve mekanik ventilatör ihtiyacı, persistan hipoksemi, alt solunum yolu enfeksiyonundan sonra birkaç ay daha devam eden akciğer fonksiyonlarında düşüklük gibi komplikasyonlara neden olabileceği görülmüştür [1,13]. KF'li hastaların RSV aşısı ile aşılanması için yeterli sebep olduğu düşünülmektedir ancak, henüz etkin bir aşı piyasada bulunmamaktadır. Spesifik hiperimmün immünoglobulin (RSVIG) veya monoklonal antikor (palivizumab) ile pasif immünoprofilaksi ise şu anda yalnızca bronkopulmoner displazili bebekler gibi bir grup yüksek riskli çocukta kullanılmaktadır. KF'li çocuklarda palivizumabın etkinliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. İki yaşından küçük KF'li çocuklarda palivizumabın güvenilirliği ve kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [1].

Influenza aşısı

Influenza virüs enfeksiyonu, KF'li çocuklarda hastaneye yatış insidansını arttırmakta, akut hastalıktan sonra aylarca devam eden solunum fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olmaktadır. Influenza'nın KF'li hastalarda kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonuna zemin hazırlayan

başlıca ajanlardan biri olduğu gösterilmiştir [1,20]. Bu nedenlerle, yıllık influenza aşısı 6 aylıktan itibaren KF'li hastalara önerilmektedir [1]. Aşı, 6-35 ay arasındaki çocuklara bir ay ara ile iki yarım doz olarak, 3-8 yaş arasındaki çocuklara ise ilk kez aşılanıyorlarsa en az dört hafta ara ile iki doz, sonraki yıllarda da tek doz olarak önerilmektedir. Ancak, farklı influenza aşılarının KF'li hastalardaki etkinliğini inceleyen 4 ayrı çalışmanın derlendiği bir meta-analizde, influenza aşılarının KF'li hastalarda yeterli immün cevap oluşturduğunun gösterilmesine rağmen, uygulanan influenza aşılarının bu hastalardaki yararı ile ilgili yeterli kanıt bulunmamıştır [21]. Her ne kadar influenza aşısının KF'li hastalarda etkinliğini gösteren randomize plasebo kontrollü bir çalışma bulunmasa da, yıllık influenza aşısı KF'li hastaların tedavisinin bir parçası olarak önerilmektedir [4].

P. aeruginosa Aşısı

Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu geliştikten sonra organizmanın alt solunum yollarından eradikasyonu oldukça güçtür. Bu mikroorganizma ile enfeksiyonun önlenmesi hastalığın prognozunda önemli bir yer tutmaktadır [1]. Bu amaç ile *P. aeruginosa* enfeksiyonunu önlemeye yönelik aşılar geliştirilmiştir. Randomize kontrollü üç çalışmanın sonuçlarının incelendiği bir meta-analizin sonucunda *P. aeruginosa* aşılarının bu mikroorganizma ile kolonizasyonu önlemede etkin bulunmadığı ve bu aşıların önerilemeyeceği sonucuna varılmıştır [22]. Ancak, KF'li hastalarda akciğer fonksiyonlarının korunması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi amacı ile *P. aeruginosa* enfeksiyonundan koruyucu aşıların geliştirilmesi ve değerlendirilmesine yönelik randomize kontrollü prospektif yeni çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 77-87.
2. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr* 2002; 140: 156-64.
3. Burroughs M, Moscona A. Immunisation of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 857-69.
4. Wat D, Gelder C, Hibbitts S, et al. Is there a role for influenza vaccination in cystic fibrosis? *J Cyst fibros* 2008; 7: 85-8.
5. Lang AB, Rudeberg A, Schöni MH, Que JU, Furer E, Schaad UB. Vaccination of cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa* reduces the proportion of patients infected and delays time to infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 504-10.
6. Michielsen PP, Van Damme P. Hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Acta Gastro-Enterol Belg* 2000; 63: 1-4.
7. Ong EL, Mulvenna P, Webb KA. Varicella-zoster infection in adults with cystic fibrosis: role of acyclovir. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 283-5.
8. Pandya A, Wasfy S, Hebert D, Allen UD. Varicella-zoster infection in pediatric solid-organ transplant recipients: a hospital-based study in the prevaricella vaccine era. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 153-9.

9. Myers MG, Seward JF, LaRussa PS. Varicella-Zoster Virus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition. Philadelphia: Saunders; 2007; 1366-72.
10. Pickering LK, ed. Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL, 2000; 458-9.
11. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med 2001; 344: 1917-28.
12. Dudas RA, Karron RA. Respiratory syncytial virus vaccines. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 430-9.
13. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. Pediatrics 1999; 103: 619-26.
14. Hiatt PW, Taber L, Raboudi S, Treece D. Respiratory viral infection and pulmonary function in infants with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1992; 145: A115.
15. Smyth AR, Smyth RL, Tong CY, Hart CA, Heaf DP. Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1995; 73: 117-20.
16. Johansen HK, Høiby N. Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. Thorax 1992; 47: 109-11.
17. Wang EL, Prober CG, Manson B, et al. Association of respiratory viral infection with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1984; 311: 1653-8.
18. Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, et al. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1998; 26: 371-9.
19. Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, Rumack CM, Accurso FJ. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. J Pediatr 1988; 113: 826-30.
20. Petersen NT, Høiby N, Mordhorst CH, Lind K, Flensburg EW, Bruun B. Respiratory infections in cystic fibrosis patients caused by virus, chlamydia and mycoplasma—possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*. Acta Paediatr Scand 1981; 70: 623-8.
21. Dharmaraj P, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; 4: CD001753.
22. Johansen HK, Gøtzsche PC. Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; 4: CD001399.

KİSTİK FİBROZİSTE YENİ TEDAVİLER

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'te genetik temellerin aydınlatılması yeni tedavi yaklaşımlarına olanak sağlamıştır.
- Bu yaklaşımlar, hastalığın semptomlarını değil nedenlerini tedavi etmeye yöneliktir.
- Rutin uygulamaya henüz geçmemiş olan bu yeni tedavi seçeneklerinin hızla geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.
- Hastalığı tamamen düzeltici bu yeni tedavi yöntemlerinin etkinliği kanıtlanan kadar hastalara semptoma yönelik desteleyici tedavi verilmeye devam edilmelidir

Kistik fibrozisli (KF) çocukların erken tanısı, yoğun anti-biyotik tedavisi ve uygun beslenmenin sağlanması başta olmak üzere destekleyici tedavisindeki iyileştirmeler morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Geçtiğimiz 10 yılda bu destekleyici tedavi başlıklarının düzeltilmesi ile birlikte genetik temellerin aydınlatılması, genotip-fenotip ilişkisine ait verilerdeki artış, modifiye edici genetik yapıların ortaya çıkarılması ve en önemlisi klinik bulguya neden olan moleküler problemlerin aydınlatılması yeni tedavi yaklaşımlarına olanak sağlamıştır [1]. Bu yeni tedavi yaklaşımları Kistik Fibrozis Transmembran Regülatördeki (KFTR) genetik defektin ya da üründeki moleküler patolojinin düzeltilmesine yönelik olacaktır. KFTR'daki mutasyonel defektin ve defektif ürün molekülün düzeltilmesine yönelik tedaviler için genellikle mutasyon tipi temel alınmaktadır [2]. Temel hedef kronik akciğer hastalığının önlenmesidir. Çünkü desteleyici tedavi ve uygun konvansiyonel yaklaşımla ortalama yaşam süresinin dördüncü dekada çıkarılabilmesi bu hastalarda çocukluk çağından itibaren daha radikal moleküler uygulamaları zorunlu kılmaktadır [3].

KF'teki yeni tedavi seçenekleri başlıca gen terapisi, defektif protein yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesine yönelik ilaçlar, membran sodyum/klor transportunun restorasyonunu sağlayan ajanlar ve antiinflamatuarlardır. Birçoğu rutin uygulamaya henüz geçmemiş olan yeni tedavi seçeneklerinin hızla geliştirilmesi için yoğun çabalar vardır.

Gen Terapisi

Önceki yıllarda bir çok doğumsal hastalık için küratif tedavi sağlayan gen terapi yöntemleri KF için aynı yüz gül-

dürücü sonucu vermemiştir [4, 5]. Bunun belki en önemli nedeni KFTR geninin çok büyük olması ve bu sağlam geni bronş epitel hücrelerine kadar götürüp bağlanacak tek bir vektörün bulunma zorluğudur. Çünkü gen terapisinde hedef normal KFTR proteini üretecek bir geni bronş epitel hücrelerine yerleştirebilmektir. Diğer bir zorluk ise sağlam genin distal hava yoluna yerleştirilecek olmasıdır. Ayrıca kullanılan viral veya non-viral vektörler epitel hücrelerindeki yüzeyel glikokaliks tarafından tutulmakta ve siliyer aktivite ile dışarıya atılmaktadır. Distal hava yoluna ulaşan materyalin bir kısmı ise alveolar makrofajlarca fagosite edilip yıkılmaktadır.

Bu dezavantajlara karşı koyabilenler replikasyon yeteneği olmayan adenoasosiyet vektör (AAV) ve non-viral vektör olarak non-immünojenik lipozom-DNA kompleksleridir (AAV2, AAV5, AAV6). Bunlar arasında en iyi bronş epitel hücrelerini enfekte yeteneği olan rekombinant-AAV5'tir. İmmun yanıt oluşturmamaları, defalarca inhalasyon yoluyla kullanılmasına olanak sağlar [5]. Katyonik lipozom-DNA kompleksleri ve katyonik polimer vektörler üzerindeki çalışmalar ise henüz çok yenidir ve Faz-2'den daha ilerisi yoktur. Ancak nano-teknolojideki ilerlemelerle birlikte liposomal vektörler gelecek vaat etmektedirler. Bu anlamdaki en önemli gelişme "kompakt-DNA" teknolojisidir. Özet olarak gen transferi için çok büyük yapıya sahip olan KFTR gibi genler katyonik yüzey elektrik yükü ile normalden 300 kat daha küçük kitle haline getirilmekte ve direkt olarak nanopartikül bir ligand ile organa verilmektedir. Böylelikle vektöre ihtiyaç duymadan gen tedavisi mümkün olabilmektedir.

KF'teki gen terapisinin başarısızlığının en önemli nedenlerinden birisi sağlam geni taşıyan vektörün küçük hava yoluna inhalasyon yoluyla gönderilme zorunluluğudur. Distal havayoluna ulaşan materyal için diğer bir zorluk koyu müküs ve glikokaliks içeren biyofilm tabakadan bu vektörün geçme zorluğudur. Bütün bunlar başarsa bile enfekte olan bronş epitelini en apikaldeki yaşlı hücre olup bu hücre kısa sürede sonra denüde olmaktadır. En fazla KFTR ekprese eden hücreler submukozal müköz bezlerdir. Bu vektör-sağlam KFTR gen kompleksinin hava yolundan buraya ulaşması zordur. Bu nedenlerden dolayı yinelenen inhale gen tedavisine rağmen başarılı bir sağlam KFTR ekspresyonu pek az başarılabilmektedir [4,5].

Defektif Protein Yapı ve Fonksiyonunun Düzeltilmesi

KF'te, 1600'ün üzerinde varyasyona sahip beş ayrı tip genotip neden olmaktadır. Bu nedenle yeni tedavi yöntemlerinde en akılcı yaklaşım mutasyona yönelik (genotip-fenotip ilişkisi) tedavi planıdır [6]. Bu anlamda KF'teki en çok yeni tedavi yönteminin geliştirildiği alan defektif KFTR proteini yapısal ve fonksiyonel olarak düzeltmek veya değiştirmektir. Bu düzeltici müdahale ya KFTR geninin okunuşundaki (transkripsiyon) yanlışlığı düzeltmek, okunuş hızını (translasyon) arttırmak ya da üretilen proteinin kaybını önlemektir. Bu amaçla çıkarılan ilaçların tümü prelinik aşamadır. Bunlar arasında gelecek vadeden moleküllere aşağıda değinilmiştir [6]:

PTC124: Bu molekül KFTR'da prematür stop kodon ile genin tam okunmasını engelleyen Tip-1 mutasyonlarda etkilidir ve prematür stop kodonu geçerek genin tam transkripsiyonunu sağlar. Böylece yapısal olarak defektif protein sentezi önlenmiş olur. İnsanlarda güvenli saptanmış ve Faz-2 çalışmaları devam etmektedir.

VX-770: Grup III mutasyona sahip KF'te etkili olacağı düşünülen küçük bir moleküldür. İlaç KF'li hücrelerde klor kanalının açılmasına neden olur. F508del dahil birçok mutasyonda, özellikle G551D mutasyonunda klor sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Faz-1 klinik çalışmalarda gönüllülerde etkili bulunmuştur.

Curcumin: KF'de en sık mutasyon tipi olan ve F508del' in de bulunduğu Grup II mutasyona sahip hastalarda etkili olacağı düşünülmektedir. Curcumin, defektif yapıli proteinin hücre membranına ulaşmadan endoplazmik retikulumca alınıp yıkımını engellediği ve böylece de KFTR proteininin yüzeye ulaşmasını ve klor sekresyonunu sağlayacağına inanılmaktadır. Faz-1 çalışmalarda henüz etkisi gösterilememiştir.

VX-809: Düzeltici sınıfı bir moleküldür. Defektif KFTR proteininin bronş epitel hücresi membranına ulaşmasını ve klor kanalı olarak görev görmesini sağladığı düşünülmektedir. Faz-1 çalışması gönüllülerde yeni başlamıştır.

Membran Sodyum / Klor Transportunun Restorasyonu

Bu başlık altında incelenen molekül ya da komplekslerin, hücre membranındaki KFTR dışı klor kanallarının aktivasyonu sonucunda hücre yüzeyindeki sodyum ve klor oranını düzelterek koyu mukusun su içeriğinin artırılması amaçlanmaktadır [7,8].

Denofosol: Bir puridin trifosfat derivesi olan bu molekül, KFTR dışı klor kanallarını aktive ederek hücre yüzeyindeki klor miktarı ve dolaylı olarak da su miktarını artırır. Faz-1 sonuçları onaylanmış ve Faz-3 çalışması Haziran 2008 tarihinde başlamıştır. Hastalarda inhale kullanımı ile mukokinezi arttırmış ve solunum fonksiyonlarını düzeltmiştir.

Bronchitol: Inhale kuru toz mannitoldür. Mannitol, mukus hidrasyonunu artırır. Şu anda Amerika'da Faz-3 çalışmaları başlamıştır.

SP-8811: Bu da bir KFTR dışı alternatif klor kanalı aktivatörüdür. Oral kullanımı ile hem akciğerde hem de barsakta klor sekresyonu ve mukokinezi arttırdığı saptanmıştır. Faz-3 çalışmalara başlanmak üzeredir.

Moli1901: Non-reseptör ionofor bağlı mekanizma ile hücre içi kalsiyumu artırır. Etki mekanizması Denofosol ile aynıdır. Avrupa ülkelerinde Faz-2 çalışması bitirilerek solunum fonksiyon testlerinde düzelmeye sağladığı görülmüştür.

Gilead GS9411: Hücre membranı dış yüzeyinden sodyum emilimini azaltarak membranın elektrik yükünü değiştirir ve klor ve su sekresyonunu artırır. İnsanda kullanılmamıştır.

Antiinflamatuvar İlaçlar

KF'te yeni geliştirilen antiinflamatuvar ajanlar aşağıda belirtilmiştir [9]:

DHA: İnfantil dönemden itibaren beslenme içeriğine ilave edilmesinin solunum fonksiyon testlerinde düşmeyi engelleyeceği iddia edilmektedir.

Pioglitazone, Hidroksiklorokin: KF dışı hastalıklar için onay almış anti-inflamatuvar özelliklerinin KF akciğer tutulumunda etkinliği için çalışmalar Faz-1 düzeyindedir.

Simvastatin: Statin ve benzeri 3-HMG-KoA Redüktaz inhibitörleri, akciğer transplantasyonu yapılan hastaların epitel hücrelerinden nötrofilik mediatörleri ve remodelinge ait sitokin salınımlarını azaltır. KF'li hastalarda anti-inflamatuvar potansiyeli konusunda çalışmalar sürmektedir.

Inhale Glutasyon: Psödomonal kolonizasyon ve/veya nonenfekte inflamasyon ile oluşan oksidatif stres ile mücadele edecek bir tedavi olarak planlanmaktadır. Faz-1 çalışma devam etmektedir.

Oral N-asetilsistein: Rutin kullanımda olan asetilsistein'den farklı olarak, N-izomeri nötrofillerde glutasyonu arttırmaktadır. KF'li hastalarda akciğerdeki anti-inflamatuvar etkileri konusundaki çalışmalar Faz-2 düzeyindedir.

S-Nitro(z)glutasyon: Glutasyonun bir nitrik oksit metaboliti olan S-nitro(z)glutasyonun hem antioksidatif defans sağlayacağı, hem de nitrik oksit toksik metabolitlerini azaltacağı düşünülmektedir. Nazal KF'li epitelde hem klor salınımını arttırdığını hem de hücre dejenerasyonunu azaltacağı beklenmektedir.

HE-3286: Oral kullanılan bir immünregülatuar olup, hormon yapısındadır.

Diğer Yeni Tedavi Seçenekleri

Bunlar belli etkinlik sınıfına girmeyen yöntem ve moleküllerdir. Birçoğu şu anda kabul edilmiş tedavi seçenekleri arasında değildir ancak umut verici gelişmeler vardır.

Kistik Fibrozis Fenotipi Üzerine Etkili Modifiye Edici Ajanlar: KF'li hastalarda genotip-fenotip ilişkisi bilinmekle birlikte, aynı mutasyona sahip birçok hastanın klinik bulgu ve komplikasyonları farklılık göstermektedir [6]. Bu farklılık olasılıkla çevresel etkenlere bağlıdır. Ancak aynı

mutasyon ve çevreye sahip hastalar arasında da klinik durum farkı olabilmektedir. Bunun nedeni, hastanın non-KFTR klor transportunu yapan genlerinin durumu ve KF' in neden olduğu inflamatuvar süreci etkileyen genlerin polimorfik özelliğidir. Bunlara "modifiye edici genler" denir [10]. Başlıca modifiye edici genler olan alfa-1 antitripsin, mannoz-bağlayıcı lektin, TNF- α , TGF- β , glutatyon transferaz-1, β 2-adrenoreseptör, NOS-geni, ACE-geni başlıca aday ve biyolojik tedavi şansı olan genlerdir.

RNA-interferansı (Gene Silencing = Genin Susturulma Yöntemi): İlk kez bitkilerde gerçekleştirilen RNA-interferans (RNAi) yöntemi ile bir genin çalışması susturulabilir [11]. Bu yöntemin çok önemli bir terapötik biyoteknolojik yöntem olacağı umuluyor.

Kök Hücre Transplantasyonu: Bu yöntem henüz gözlem ve deneysel fazdadır. Mezenkimal/Stromal kök hücrelerin bronş epitel hücrelerine dönüştüğü gözlemlendikten sonra öne sürülmüştür [4].

İştah Uyarıcılar: KF' li hastalarda morbidite ve enfeksiyon sıklığının azaltılması yanında normal gelişimin sağlanması için kanıtlanmış en önemli faktör uygun beslenmedir. Beslenme bozukluğunun en önemli nedenlerinden biri inflamasyon ve enfeksiyonlara bağlı iştah azalmasıdır. Bu nedenle, iştahın uyarılması etkin bir tedavi yöntemi olabilir [12]. Bu amaçla megasterol asetat, eski bir molekül olan siproheptadin, dronabinol, mirtazapin gibi antip-

sikotik/depresanlar, büyüme hormonu ve anabolik androjenler denenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Steven M. Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 604-13.
2. Amaral MD, Kunzelmann K. Molecular targeting of CFTR as therapeutic approach to cystic fibrosis. *TRENDS in Pharmacol Science* 2007; 28: 334-42.
3. <http://www.cff.org/research/DrugDevelopmentPipeline/>
4. Sueblinvong V, Surat BT, Weiss DJ. Novel Therapies for the Treatment of Cystic Fibrosis: New Developments in Gene and Stem Cell Therapy. *Clin Chest Med* 2007; 28: 361-79.
5. Kolb M, Martin G, Medina M, Ask K, Gauldie J. Gene Therapy for Pulmonary Diseases. *Chest* 2006; 130: 879-84.
6. Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Paed Respir Rev* 2006; 7: 166-9.
7. Zeitlin PL. Emerging drug treatments for cystic fibrosis. *Expert Opin. Emerging Drugs* 2007; 12: 329-36.
8. Daviskas E, Anderson SD: Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway. *J Aerosol Med.* 2006; 19: 100-9.
9. Accurso FJ. Update in Cystic Fibrosis 2007. *Am J Respir Crit Care Med Vol* 2008; 177: 1058-61.
10. Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. *Current Opinion in Pediatrics* 2006, 18: 604-13.
11. Dev KK. Using RNAi in clinic. *Drugs* 2006; 9: 279-82.
12. Nasr SZ, Durry D. Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 2008; 43: 209-19.

KİSTİK FİBROZİSTE KONTROLÜN DEĞERLENDİRİLMESİ: KLİNİK, RADYOLOJİ VE YAŞAM KALİTESİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'te tedavinin amacı klinik bulguların giderilmesi yanında hastanın kendisini ruhsal ve sosyal yönden iyi hissedecek duruma getirilmesidir.
- Bu da kişinin hastalıkla ilişkili ve ilişkisiz sağlık durumunun fonksiyonel ve duygulanım (hissetme) açılarından kontrol edilmesi ile mümkündür.
- KF kontrolünün değerlendirilmesi için klinik skorlama, radyolojik skorlama ve yaşam kalitesinin ölçekleri kullanılmaktadır.

Konvansiyonel sağlık hizmeti ve tıbbi uygulamalar uzun süreli takip gerektiren kronik hastalıkların tedavisinde yalnızca semptomları ve komplikasyonları gidermeye odaklanmıştır. Kistik fibrozis (KF) doğumdan itibaren başlayan ve kronik komplike bir klinik doğaya sahip olması bu odaklanmayı daha da arttırmaktadır. Sadece tedavi edici sağlık hizmeti ve klinik semptomatolojinin giderilmesi nihai ve yeter hedef değildir [1]. Olması gereken, organizmanın hastalık durumunun olabildiğince kontrol altına alınarak en optimum sağlıklı hale getirilmesidir. Sağlığın tanımı ise beden ve ruh olarak bireyin tam bir iyilik hali hissetmesidir [2]. Bu nedenle KF'te de tedavinin nihai amacı klinik bulguların giderilmesi yanında ve hatta daha da önemli olarak hastanın kendisini ruhsal ve sosyal yönden iyi hissedecek duruma getirilmesi ve bu amaç için olması gereken tedavi düzeyinin belirlenmesidir. Bu da kişinin "hastalıkla ilişkili ve ilişkisiz sağlık durumunun fonksiyonel ve duygulanım (hissetme) açılarından kontrol edilmesi" ile mümkündür. Bu durumun belirlenmesi için KF'te kontrol konsepti ve parametreleri gözden geçirilmelidir. Aksi takdirde semptomatolojik olarak hekim tarafından bireysel anlamda iyi olan bir hasta, yaşam kalitesi açısından kendisini iyi hissetmiyorsa tedavi edilmiş olmayacaktır. Bu konsept modern klinik yaklaşım, hastaların tam anlamıyla durumlarının (fiziksel-organik, ruhsal, sosyal) belirlenmesi ve gelişen ilaç endüstrisinde rasyonel tedavinin belirlenebilmesi için gereklidir [3].

Kontrolün Değerlendirilmesinde Hangi Araçlar Kullanılabilir?

Yaşamı kısaltan genetik geçişli kronik bir hastalık olarak KF, mutasyonun tipi ve ağırlığı ile değişen çoklu organ tutulumu olan bir fenotipe sahiptir [4]. Bu nedenle KF hastalığının klinik durumunu belirleyecek ve bundan

da önemlisi kontrol durumunu gösterecek kesin ve üzerinde uzlaşa sağlanmış bir araç (parametre, ölçek, biyokimyasal analiz...vs) yoktur. Ancak genel anlamda kabul edilen hastanın yaşam süresi ve yaşam kalitesini belirleyen ana klinik unsur akciğer ve solunum yolu hastalığının durumudur. Klinik durumun belirlenmesi daha çok fonksiyonel kapasiteyi yansıtır. Solunum fonksiyon testlerinde bozulmanın saptanması ise hastanın geriye dönüşsüz bir evreye geldiğini gösterir. Bu nedenle "kontrol konsepti" açısından sadece klinik ve fonksiyonel değerlendirmenin hastanın tam kontrolünü yeterli olmayacağı açıktır. Aynı konu en sık görülen kronik solunum yolu hastalığı olan astım açısından düşünüldüğünde, astım kontrolünün değerlendirilmesinde kullanılacak araçların çokluğu ortadadır [5].

KF'te kontrol açısından bakıldığında, değerlendirmenin 3 ana tema ile yapılması gerekmektedir:

- Klinik skorlama
- Radyolojik skorlama
- Yaşam kalitesinin ölçümü

Klinik Skorlama

Bu amaçla kullanılan en basit ölçekler "semptom skoru ölçekleri" dir. Bu ölçekler ruhsal ve sosyal varlık boyutunu yansıtmaz ve bu açıdan yeterli bir kontrol durumu değerlendirmesi sağlayamazlar [3]. KF'te klinik skorlamada kullanılan başlıca semptom ve bulgular Tablo 1'de verilmiştir [6].

Shwachman-Kulczycki Skoru: 1958 yılında adı geçen iki araştırmacı tarafından 5 yıllık periyotta hastaların izlemi ile oluşturulan morbidite ve mortalite durumu belirlemeye yönelik bir ölçektir. Solunum fonksiyon testlerini içermemesi ise diğer önemli defektidir. Ancak buna rağmen en sık kullanılan klinik skorlama sistemidir. Bu güne kadar 200'ün üstünde güvenilir çalışmada değişik klinik ve laboratuvar parametrelerle korele olduğu bildirilmiştir [7].

Modifiye Shwachman-Kulczycki Skoru: 1964 yılında değişik yaş gruplarında ve klinik durumlarda kullanılabilirliğini arttırmak amacıyla modifiye edilmiştir. Bu nedenle aktivite kısmına hastanın öykü özellikleri, fizik muayene bulgularına öksürük durumu, nutrisyonel duruma da büyüme durumu ve gaita özellikleri eklenmiştir (Ek 1). Bu

modifiye haliyle bile Shwachman-Kulczycki Skorunun subjektif özelliğinin devam ettiği, ölçek içi tekrarların olduğu ve "hafif" bulguları test etmeyip algılamadığı belirtilmektedir. Ancak KF'li hastaların prognozlarını etkileyebilecek başarılı bir tedavi ve izlem planı, hafif semptom ve bulguları saptayıp erken tedavi şansı tanınmasıyla mümkündür [8].

Cooperman Skoru: Shwachman-Kulczycki ve Modifiye Shwachman-Kulczycki Skorunu kompleks bularak Cooperman 1971 yılında çok daha basit ve kullanılabilir ölçek geliştirdiğini bildirmiştir. Kullanımı kolaydır. Ancak validasyonu yapılmamış ve klinik çalışmalarda maalesef kullanım alanı bulamamıştır [9].

NIH (National Institute of Health) Skoru: 1973 yılında Taussing tarafından hastaların geçmiş durumu, şimdiki durumu ve prognozlarını belirlemek üzere geliştirilmiştir. (Ek 2). Çocuklar tarafından anlaşılabilir düzeyde düşüktür. Soru sayısı çok olmasına karşın kullanımı sıkça olan bir ölçektir [10].

Bernese Skoru: 1979 yılında Kraemer ve arkadaşları klinik bulgu, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi ve kan gazı değerleri arasında korelasyonu da saptayacak bir test olarak geliştirdiler. Balgam özellikleri de içermektedir. Ancak hastalar arası farkı saptayamamakta, son derece invaziv ve uygulama zorluğuna sahiptir [6, 11].

Huang Skoru: NIH ve Shwachman-Kulczycki skorunun kısa süredeki değişimleri saptayamaması nedeniyle 1976 yılında Huang tarafından antibiyotik etkinliğini ve tedavi yöntemleri arasındaki farkı saptayabilmek için geliştirilmiştir. Domainler genişletilmiş, solunum yetmezliği ve diğer bir çok ayrıntı ilave edilmiştir. Ancak yine sadece erişkin hastalarda kullanılabilir, çocuklarda kullanılamamaktadır ve oldukça zaman alıcı ve kompleksdir [12].

KF Klinik Skoru: Kanga ve ark. tarafından 1997 yılında yayınlanmıştır. Öksürük, iştah, solunum sıkıntısı, balgam çıkarma ve 5 ayrı klinik bulgu (ateş, solunum hızı, kilo, gaz değişimi ve akciğer oskültasyon bulgusu) üzerinden skorlama yapar. Çocuklarda kullanımı henüz yeterli sayıda değildir. Validasyon çalışması yapıldığı halde güvenilirlik çalışmaları henüz yapılmamıştır. Ancak gelecek vadeden bir klinik skorlama formatıdır [13].

Diğerleri: Çoğu akut alevlenmeleri değerlendirmek gibi özel amaçlarla geliştirilmiştir. Örneğin Rosenfeld ve ark tarafından sadece akut bulguları "var ve yok" olarak değerlendiren ama hastalık ağırlığını yansıtmayan bir ölçek vardır [14]. Benzer şekilde Rabin ve ark. tarafından sadece akut alevlenme tedavi sonuçlarını karşılaştırmak üzere bir başka ölçek geliştirilmiştir. Ancak bu ölçek de özel amaçla kullanılabilir ve çocuklarda kullanımı mümkün olmaktadır [15]. Ayrıca Borg Skalası sadece dispnenin derecesi ve efor toleransını göstermek amacıyla ve son yıllarda geliştirilen Solunumsal-Sistemik Semptom Skoru (Respiratory and Symptom Questionnaire) ölçeği de sadece akut alevlenmeleri solunum bazlı olarak ölçmek için kullanılabilir [3].

Radyolojik Skorlama

Birçok hastalıkta radyolojik görüntüleme yöntemleri bir belirteç olarak kullanılabilir. Öne sürülmüş ve bazılarının geçerlilikleri saptanmıştır. Bu konuda üzerinde en çok çalışılan yöntem bilgisayarlı tomografidir (BT) [6]. Hatta solunum fonksiyonlarında henüz bozulma olmadan BT'nin bronşiyal ve parankimal değişiklikleri yansıttığı iddia edilmektedir. Bu nedenle BT'nin henüz akciğer değişiklikleri oluşmadan bazal durum için çekilmesi ve bundan sonra izlemede kullanılmasının planlanması bile öne sürülmektedir. Bu kadar hassas olduğu iddia edilen bir yöntemin KF in kontrol durumunu elde etmede kullanılacağı en önemli alanlardan birisi ise tedavi başarısının değerlendirilmesidir. Dornaz alfa ile yapılan birkaç çalışmada tedavi öncesi ve sonrası etkinliğin değerlendirilmesinde BT kullanılabilir ama radyasyona ait yan etkiler akılda tutulmalıdır [16]. KF'de kullanılan bu evreleme sistemi Şekil 1'de verilmiştir. Hatta bu evreleme sistemine adapte bir tedavi önerisi de mümkündür [17].

Yaşam Kalitesinin Ölçümü

Hastanın semptomları yanında ruhsal ve sosyal haline ait hissettiklerini ifade etmesi ve bunların da tedavi sonucu

Tablo 1. KF'te klinik skorlamada kullanılan semptom ve bulgular

Sistem	Semptom ve Bulgu
Pulmoner	Solunum sıkıntısı/dispne Egzersiz intoleransı Öksürük (Gece, gündüz) Öksürük sıklığı Balgam çıkarma Juguler dolgunluk Vizing Hempotizi Balgam miktarı Balgam görünümünde değişiklik Balgam renginde değişiklik Balgam yoğunluğunda değişiklik Artmış solunum sayısı
Üst Solunum Yolu	Solunum fonksiyon testi bozukluğu Boğaz ağrısı/burun akıntısı Sinüs bölgesinde ağrı Pürülan burun/sinüs ostiumu akıntısı
Gastrointestinal	Karın ağrısı İshal/yağlı dışkılama Diğer
Aktivite	Okula devamsızlık Yürüme/koşma/yüzme vb zorluğu
Genel	Ateş yüksekliği (>38°C) İştahsızlık Halsizlik/yorgunluk Ağırlık/Kilo kaybı Beslenme durumu

larını değerlendirirken göz önünde tutulması modern bir tıp pratiği yaklaşımıdır. Sağlığın bu 3 temel kavramını içeren ve hasta odaklı tıp pratiğindeki izlem “hastanın (duygu ve duygulanımını) ifade ettiği sonuca göre izlem” (HDİ) (PRO; patient-reported outcome) şeklindedir [3].

HDİ sistemlerinin en gelişmiş olanları hastayı her 3 yönüyle kavramaya çalışan “yaşam kalitesi ölçekleri”dir [1]. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SYK) ölçeklerinin iki hedefi vardır: Birincisi, hastanın hastalığının nedeni olan organı dışından da tüm vücudunu ilgilendiren yaşam kalitesi durumunu

ölçmektir. Buna jenerik ya da genel SYK ölçekleri denir [18]. İkincisi ise hastalığın direkt etkisi ile oluşan SYK’ni elde etmek amaçlanır. Bunlar “hastalık spesifik” SYK ölçekleridir [18,19]. Sadece bu hastalığa ait durum ile semptom, ruhsal durum ve sosyal iyilik hali açısından HDİ amaçlanır. Örneğin KF için dünyada kabul görmüş ve validasyon işlemleri tamamlanmış hemen tek ölçek olan CFQ-R (cystic fibrosis questionnaire-revised) buna en iyi örnektir.

KF’li hastalar için SYK ölçeklerinin kullanımı açısından en doğru şekil hem jenerik hem de hastalık spesifik SYK

Ek 1. Modifiye Shwachman-Kulczycki Skoru

	Tarihler			
	Skor			
I.Genel Aktivite				
1. Normal yaşam şekli (spor yapabilir, düzenli okula gidebilir)	25			
2. Dayanıklılıkta azalma, Gün sonunda yorgunluk, okul devamlılığı iyi	20			
3. Dinlenme isteği, aktivite sonrası kolay yorulma, okul devamlılığında azalma	15			
4. Sık dinlenme ihtiyacı, kısa yürüyüşler sonrası dispne	10			
5. Sandalye ve yatakta ortopedik solunum	5			
II.Fizik Muayene				
1. Akciğer sesleri normal, öksürük yok, normal postür, KTA normal, DSS normal	25			
2. Akciğer sesleri normal, Nadir öksürük, KTA normal, minimal hiperinflasyon, çomak parmak yok	20			
3. Sık öksürük, hırıltı, artmış DSS, hafif derecede hiperinflasyon, erken dönemde çomak parmak oluşumu	15			
4. Çok öksürük, sıklıkla produktif, göğüsde çekilme bulgusu, orta düzeyde hiperinflasyon, akciğer seslerinde ekspiriyum uzunluğu, ince raller, orta derecede çomak parmak	10			
5. Taşipne, taşikardi, şiddetli öksürük atakları, yaygın raller, siyanoz, kalp yetmezliği işaretleri, ağır derecede çomak parmak	5			
III.Beslenme				
1. Ağırlık ve boy 25 persantil üstünde, kas kütlesi ve kas tonusu iyi, normal dışkılama	25			
2. Ağırlık ve boy 20-25 persantil arasında, dışkılama anormal, kas kütlesi ve kas tonusu orta	20			
3. Ağırlık ve boy 3 persantil üzerinde, dışkılama çok sık anormal, fazla miktarda dışkılama, kas kütlesi ve kas tonusu azalmış, minimal abdominal distansiyon	15			
4. Ağırlık ve boy 3 persantil altında, dışkılama büyük miktarlarda ve sık, fazla miktarda dışkılama, azalmış kas kütlesi ve gevşek kas tonusu, hafif ve orta abdominal distansiyon	10			
5. Belirgin malnutrisyon, abdominal distansiyon belirgin, sık ve yağlı dışkılama, rektal prolapsus	5			
IV.Akciğer grafi bulguları				
1. Normal akciğer filmi	25			
2. Bronkovasküler işaretlerde minimal artış, erken hiperinflasyon	20			
3. Yama tarzında atelettaziler, orta derecede hiperinflasyon, artmış bronkovasküler işaretler	15			
4. Yaygın atelettazi ve infeksiyon alanları, orta derecede hiperinflasyon, minimal bronşektazi	10			
5. Lobar atelettazi ve bronşektazi, şiddetli hiperinflasyon, akciğerde kistik oluşumlar, pnömotoraks, kardiyomegali	5			
Toplam puan				

Ek 2. NIH skoru**NIH (National Institute of Health) Skoru**

Prognostik skor

Ad-Soyad :

Hasta No :

Doğum tarihi :

Cinsiyet :

Yaş-Tanı :

Ter testi Na :

Cl :

I. Akciğer bulguları**A. X ışınları**

1. Pulmoner işaretlerde minimal belirginleşme
2. Artmış pulmoner işaretler: hafif derecede havalanma artışı, ateletaksi ve mukus plakları
3. Orta derecede havalanma artışı, fibrozis, ateletaksi ve mukus plakları: kistik oluşumlar
4. Şiddetli derecede havalanma artışı: ileri derecede fibrozis ve kistik oluşumlar/pulmoner obstrüksiyon, bronşektazi
5. Akut akciğer infiltrasyonu

B. Akciğer fonksiyon testleri

1. Vital kapasite (VC)
 - %90 dan az
 - %80 den az
 - %70 den az
 - %60 dan az
 - %50 den az
2. FEV₁
 - VC'nin %70 inden daha az
 - VC'nin %66'sinden daha az
 - VC'nin %58'inden daha az
 - VC'nin %50'sinden daha az
 - VC'nin %42'sinden daha az
- C. Akciğer bulgularının artışı sonucu yoğun tedavi gereksinimi
 1. Son 3 ay
 2. Son 1 yıl

D. Pnömotoraks

1. Son 6 aydır, tekrarlayan
2. Hiç

E. Hemoptizi**1. Massif kanama**

- a. Son 6 aylık dönemde
- b. 6 aydan daha önceki dönemde

2. Çok az miktarda kanama son 1 yıl içinde**F. Pulmoner Cerrahi****G. Kor pulmonare****H. Akciğer fizik muayene****I. Balgam üretimi ve öksürük**

Toplam puan:

II. Genel Bulgular**A. Ağrılık**

1. İştahsızlık
2. 3 persantilden daha az
3. Son 3 ayda 2 kilodan fazla kayıp
4. Son 1 yılda 5 kilodan fazla kayıp ve büyüme eğrisinde önemli düşüş

B. Aktivite

1. Kolay yorulma: okula ve işe hareket azlığı
2. İstirhat dispnesi

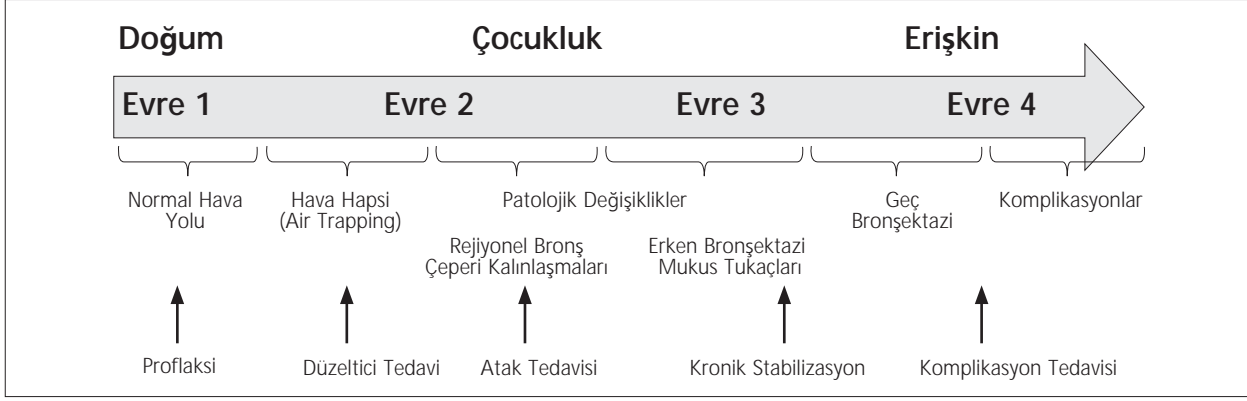
C. Davranış

1. İlaç kullanımında güvensiz tutum izlemesi
2. Depresif davranış hali

Genel Bulgular toplamı

Tüm skor toplam puanı

Puan	Max. Puan	Tarihler					
	17						
1-3							
4-6							
7-10							
11-14							
1-4							
	17						
1							
3							
5							
7							
9							
1							
2							
4							
6							
8							
	5						
5							
3							
	5						
5							
3							
	7						
7							
4							
1-3							
2-7	7						
3-5	5						
1-9	9						
1-3	3						
	75						
	6						
1-2							
2							
2							
4							
	10						
1-6							
1-5							
	9						
1-6							
1-3							
	25						
	100						



Şekil 1. KF'te gelişimsel radyolojik (BT) evreleme

Tablo 2. KF'te kullanılan skorlar, yaşam kalitesi ölçekleri ve içerikleri

Sistem	Semptom ve Bulgu	SK	NIH	RSSQ	Radyolojik	CFQ-R
Pulmoner	Solunum sıkıntısı/dispne	x	x			x
	Egzersiz intoleransı	x		x		x
	Öksürük (Gece, gündüz)	x	x	x		x
	Öksürük sıklığı	x	x	x		x
	Balgam çıkarma		x	x		
	Juguler dolgunluk			x		
	Vizing					x
	Hemoptizi	x		x		x
	Balgam miktarı	x		x		x
	Balgam görünümü değişikliği			x		x
	Balgam renginde değişikliği					
	Balgam yoğunluğunda değişikliği	x	x			x
	Artmış solunum sayısı					
	Retraksiyonlar					
SFT bozukluğu						
Üst Sol. yolu	Boğaz ağrısı/burun akıntısı					
	Sinüs bölgesinde ağrı			x		
	Pürülan burun/sinüs akıntısı			x		
GİS	Karın ağrısı			x		x
	İshal/yağlı dışkılama					x
	Diğer					x
Aktivite	Okula devamsızlık					x
	Yürüme/koşma vb. zorluğu					x
Genel	Ateş yüksekliği (>38°C)		x			
	İştahsızlık		x			x
	Halsizlik/yorgunluk			x		x
	Ağırılık/Kilo kaybı			x		x
	Beslenme durumu					
Duygulanım						x
İyilik hali			x			x
Psikososyal						x
Akc. gra/BT/ vb.		x		x		

SK: Shwachman-Kulczycki Skoru; NIH: NIH (National Institute of Health) Skoru; RSSQ: Respiratory and Symptom Questionnaire; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised

Ek 3. CFQ-R Yeniden Düzenlenmiş KF Anketi, 6-11 yaşlarındaki çocuklar (Görüşmecinin Uygulayacağı Form)**CFQ-R Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi
6-11 yaşlarındaki çocuklar (Görüşmecinin Uygulayacağı Form)**

Bu anket görüşmeci tarafından uygulanmak üzere hazırlanmıştır.

Lütfen bu anketi küçük çocuklar için kullanın.

Ancak soruları kendi başına okuyabilecek ve yanıtlayabilecek 12 ve 13 yaşındaki çocuklar için kendi kendine uygulayabileceği formu kullanın.

Anketin her bölümü için görüşmeci için talimatlar vardır. Çocuğa okumanız gereken talimatlar " " işareti ile gösterilmiştir. İzlemeniz gereken talimatların altı çizilidir ve italik yazılıdır.

Yazar: Alexandre L. Quittner , Miami Üniversitesi, Pediatrik Psikoloji AD

Klinisyen: Hasan Yüksel, Celal Bayar Üniversitesi, Pediatrik Alerji BD ve Solunum Birimi

Çeviri: Özge Yılmaz, Celal Bayar Üniversitesi, Pediatrik Alerji BD ve Solunum Birimi

Görüşmeci: *Lütfen aşağıdaki soruları sorun.*

A. Doğum tarihin nedir?

Tarih/...../.....

Ay Gün Yıl

B. Cinsiyetin nedir ?

Erkek Kız

C. **Son iki hafta içinde** tatile gittin mi ya da sağlığın ile ilgili olmayan nedenlerle okuldan uzak kaldın mı?

Evet Hayır

D. Aşağıdakilerden hangisi ırksal kökenini en iyi tanımlar?

Türk

Balkanlar

Ortadoğu kökenli

Orta Asya Kökenli

Diğer (Belirtiniz):

Bu soruya cevap vermemeyi tercih ediyorum.

E. Şu anda kaçınıcı sınıftasın? (eğer yaz ise, en son bitirdiğin sınıf)

Anasınıfı

1. sınıf

2. sınıf

3. sınıf

4. sınıf

5. sınıf

6. sınıf

7. sınıf

Okula gitmiyor

Görüşmeci: *Lütfen aşağıdakilere çocuğa okuyun.*

Bu sorular senin gibi kistik fibrozis hastalığı olan çocuklar içindir. Yanıtların bizim bu hastalığın nasıl bir hastalık olduğunu ve hangi tedavinin sana iyi geleceğini anlamamıza yardım edecek. Bu nedenle, bu soruları yanıtlaman gelecekte sana ve senin gibilere yardım edecek.

Lütfen tüm soruları yanıtla. Doğru ve yanlış yanıt yoktur! Eğer nasıl yanıtlayacağın konusunda emin değilsen, senin durumuna en uygun yanıtı seç.

" Soracağım her soru için, sana göstereceğim kartlardaki yanıtlardan birini seçebilirsin."

Çocuğa turuncu kartı gösterin.

" Bu karta bak ve benimle birlikte ne yazdığını oku: **çok doğru, çoğunlukla doğru, biraz doğru, hiç doğru değil.**"

" **İşte bir örnek:** Eğer sana filler uçabilir mi diye sorsam ve bu çok doğru mu, çoğunlukla doğru mu, bazen doğru mu, hiç doğru değil mi diye sorsam, karttaki dört yanıtın hangisini seçerdin?"

Çocuğa mavi kartı gösterin.

" Şimdi bu karta bak ve benimle beraber ne yazdığını oku: **Her zaman/ sıklıkla/ bazen/ hiç.**"

" **İşte bir başka örnek:** Eğer sana aya her zaman mı, sıklıkla mı, bazen mi gidersen ya da hiç gitmez misin diye sorsam, karttaki hangi yanıtı seçerdin?"

Çocuğa turuncu kartı gösterin.

" Şimdi sana günlük hayatınla ilgili bazı sorular soracağım."

" Sana okuyacağım cümlelere senin için **çok doğru, çoğunlukla doğru, biraz doğru ya da hiç doğru değil olarak yanıt ver**"

Lütfen çocuğun yanıtını belirten kutuyu işaretleyin.

"Son iki hafta içinde":

	Çok doğru	Çoğunlukla doğru	Biraz doğru	Hiç doğru değil
1. Yaşıtlarım kadar hızlı yürüyebildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Merdivenleri yaşıtlarım kadar hızlı çıkabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. İstediyin gibi koşabildin, atlayabildin ve tırmanabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Yaşıtlarım kadar hızlı ve uzun koşabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Sevdiğin sporlara katılabildin (örn. Yüzme, futbol, dans etme veya diğerleri)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Kitaplar, okul çantan ya da sırt-çantası gibi ağır şeyleri taşır ya da kaldırıırken zorluk yaşadın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Görüşmeci: Çocuğa *mavi* kartı gösterin.

Lütfen çocuğun yanıtını belirten kutuyu işaretleyin.

"Ve bu **son iki hafta içinde** aşağıdaki aktiviteleri hangi sıklıkta yaptığını belirt":

	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Hiç
7. Yorgun hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Çok kızgın hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Asık suratlı hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Endişeli hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Üzgün hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Uykuya dalmada zorluk çektin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Kötü rüya yada kabus gördün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Kendini iyi hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Yemek yemekle ilgili sorunların oldu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Tedavini yapmak için senin için eğlenceli işlere ara vermek zorunda kaldın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Yemek yemeye zorlandın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Görüşmeci: Çocuğa *turuncu* kartı gösterin.

"Sana okuyacağım cümlelere çok doğru, çoğunlukla doğru, biraz doğru ya da hiç doğru değil diye yanıt ver."

Lütfen çocuğun yanıtını belirten kutuyu işaretleyin.

"Son iki hafta içinde":

	Çok doğru	Çoğunlukla doğru	Biraz doğru	Hiç doğru değil
18. Tüm tedavilerini yapabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Yemeklerini iştahla yedin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Arkadaşlarınla çok bir araya geldin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Evde istediğinden çok kaldın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Evden başka bir yerde uyurken rahat hissettin (arkadaş ya da akrabalarından birinin evi ya da başka bir yer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Kendini dışlanmış hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Eve arkadaşlarını sıklıkla davet ettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Diğer çocuklar tarafından alay edildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Diğerleri ile hastalığın hakkında konuşurken kendini rahat hissettin (öğretmen, arkadaş...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Boyunun çok kısa olduğunu düşündün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Çok zayıf olduğunu düşündün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Kendini yaşıtlarından fiziksel olarak farklı olduğunu düşündün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Tedavilerini yapmak seni rahatsız etti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Görüşmeci: Çocuğa *mavi* kartı yeniden gösterin

Lütfen çocuğun yanıtını belirten kutuyu işaretleyin.

Son iki hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri hangi sıklıkta yaptığını belirt

	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Hiç
31. Gün içinde öksürdün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Gece öksürük nedeni ile uyandın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Balgam çıkararak öksürmek zorunda kaldın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Nefes almada zorluk çektin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Karnın yada miden ağrıdı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lütfen tüm soruların yanıtladığından emin olun.

YARDIMIN İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ...

ölçeklerini aynı anda kullanmaktadır. Ayrıca HDİ'de çocukluk çağında ifade yetersizliğini ortadan kaldırmak için aileden "anne-babadan alınan bilgiyi değerlendiren SYK ölçekleri" ("Parent forms of QoL") de kullanılabilir.

KF'te kontrol durumunun belirlenmesinde en ideal sonuç ancak SYK ölçümünün genel kapsamı oluşturması yanında klinik skorlama (semtom skoru ve fizik bulgular) ve fonksiyonel parametrelerin (FEV₁, FVC, 6-dakika yürüme testi vb.) birlikte kullanımı ile sağlanabilir [3]. KF'te kullanılan skorlar, yaşam kalitesi ölçekleri ve içerikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kistik Fibrozis Ölçeği (CFQ-R; Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised)

CFQ-R, 6 yaşından itibaren çocuklarda kullanılabilir [1]. Üç farklı yaş grubundan hasta [6-10, 12-13 ve 14 yaş ve üzeri] ve anne-babalar için dört CFQ-R anketi vardır (Ek 3) [1,20]. Sorulara verilen yanıtlar, sıklık derecesi ("her zaman", "sık", "bazen", "hiç"), zorluk derecesi ("çok zor", "biraz zor", "az zor", "hiç zor değil"), ya da doğru yanlış değerlendirilmesi ("çok doğru", "biraz doğru", "biraz yanlış", "çok yanlış") içerir. Tüm sorular eşit ağırlıklıdır ve ölçeklerin yanıtlanması 15 dakika civarında sürer [1].

KAYNAKLAR

1. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2347-54.
2. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 2001; 84: 205-11.
3. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 378-86.
4. Gee L, Abbott J, Hart A, et al. Associations between clinical variables and quality of life in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 59-66.
5. Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 220-32.
6. Hafen GM, Ranganathan SC, Robertson CF, Robinson PJ. Clinical scoring systems in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 602-17.
7. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96: 6-15.
8. Doershuk CF, Matthews LW, Tucker AS, et al. A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1964; 65: 677-93.
9. Cooperman EM, Park M, McKee J, Assad JP. A simplified cystic fibrosis scoring system (a preliminary report). *Can Med Assoc J* 1971; 105: 580-2.
10. Taussig LMKJ, Friedewald WT, di Sant'Agnese PA. A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. *J Pediatr* 1973; 82: 380-90.
11. Kraemer R, Rudeberg A, Klay M, Rossi E. Relationship between clinical conditions, radiographic findings and pulmonary functions in patients with cystic fibrosis. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34: 417-28.
12. Huang N, Keith H, Palmer J, Hsuan F. A scoring system for short-term evaluation of patients with cystic fibrosis: a possible means for assessment of antibiotic efficacy. In: Warwick WJ; ed. 1,000 years of cystic fibrosis collected papers. University of Minnesota Department of Pediatrics Medical School in cooperation with International Cystic Fibrosis Association, National Heart, Lung and Blood Institute and Fogarty International Center. Minneapolis: University of Minnesota Press 1981: 207-15.
13. Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther* 1999; 21: 1343-56.
14. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139: 359-65.
15. Rabin HR, Butler SM, Wohl ME, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 400-6.
16. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest* 2005; 128: 2327-35.
17. Aziz ZA, Davies JC, Alton EW, et al. Computed tomography and cystic fibrosis: promises and problems. *Thorax* 2007; 62: 181-6.
18. Spilker B. Introduction. In: Spilker B; ed. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Philadelphia: Lippicott-Raven publishers, 1996; 1-10.
19. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 326-31.
20. Quittner AL, Sweeny S, Watrous M, et al. Translation and linguistic validation of a disease-specific quality of life measure for cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol* 2000; 25: 403-14.

KİSTİK FİBROZİS MERKEZİNİN ÖZELLİKLERİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF multisistemik bir hastalık olduğu için, hastaların bu konuda yeterli tecrübesi olan merkezlerde izlenmesi gereklidir.
- KF merkezinde, KF konusunda uzman hekim, hemşire, diyetisyen, fizyoterapist, sosyal hizmet uzmanı, psikolog, klinik farmakolog, mikrobiyolog bulunmalı, ayrıca bu ekip gastroenteroloji-hepatoloji, endokrinoloji, kulak burun boğaz, radyoloji, kadın doğum, enfeksiyon hastalıkları, romatoloji, göz, nefroloji ve pediatrik cerrahi bölümleriyle işbirliği içinde olmalıdır.
- Bu merkezin, bir üniversite ya da eğitim hastanesi olması ve bu merkezlere uzak yerlerde yaşayan hastalar için hasta sorumluluğunu alan bölgesel hastaneler ile işbirliği içinde olması gereklidir.

Kistik fibrozisin (KF) multisistemik bir hastalık olması nedeniyle en iyi bakım ve takibinin yapılabildiği bir merkezde izlenmesi gereklidir. Bu nedenle bir KF merkezinin rutin değerlendirme, izlem ve tedavide belirlenmiş standartları olmalıdır.

KF merkezinde hastalar ayrıntılı olarak incelenmeli ve tüm KF komplikasyonlarının tedavisi yapılabilir. Bu merkezin, bir üniversite ya da eğitim hastanesi olması ve bu merkezlere uzak yerlerde yaşayan hastalar için hasta sorumluluğunu alan bölgesel hastaneler ile işbirliği içinde olması gereklidir.

KF merkezinde, merkez yöneticisi yanısıra hasta sayısına uygun sayıda KF konusunda uzman hekim, hemşire, diyetisyen, fizyoterapist, sosyal hizmet uzmanı, psikolog, klinik farmakolog, mikrobiyolog çalışmalıdır. KF merkezi gastroenteroloji-hepatoloji, endokrinoloji, kulak burun boğaz, radyoloji, kadın doğum, enfeksiyon hastalıkları, romatoloji, göz, nefroloji ve pediatrik cerrahi bölümleriyle işbirliği içinde olmalıdır. Ulusal bir transplantasyon merkezi ile değerlendirme ve sevk etme protokolü olmalıdır.

KF merkezinde bilgisayarlı tomografi çekebilen, pulmoner kanamalarda bronşiyal arter embolizasyonu yapabilen radyoloji bölümü olmalıdır. Solunum fonksiyon testi laboratuvarı olmalıdır. Parenteral girişimler yapılabilir. Nazogastrik ve gastrik tüp yerleştirilebilir. KF hastalarına özel mikrobiyolojik tetkikler,

güvenilir ter testi ve KF mutasyon testleri gibi tanısal testler yapılabilir.

Hastalar KF merkezine 24 saat telefon ile ya da acil durumlarda ulaşabilmelidirler [1].

KF Takımı Üyeleri

KF merkezinde klinik yöneticisi, KF konusunda uzmanlaşmış hekim ya da hekimler, yine KF konusunda uzmanlaşmış hemşire, fizyoterapist, diyetisyen, sosyal hizmet uzmanı, psikolog ya da psikiyatrist, klinik farmakolog, sekreter bulunmalıdır. Ekip üyelerinin sayıları merkezde izlenen hasta sayısına ve iş yüküne göre belirlenir. Tüm üyeler KF'li hasta bakımının geliştirilmesi amaçlı mezuniyet sonrası kurs, eğitim, ulusal ve uluslararası konferanslar aracılığı ile ulusal ve uluslararası KF dernek üyelikleri ile yeterli bilgi ve donanıma sahip olmalıdır [2].

Merkezin yöneticisi

Kanıt dayalı optimum KF hasta bakımı ile ilgili bilgilerini güncellemeli ve uluslararası KF çalışmalarına dahil olmalıdır. Direktör multidisipliner takımı yönetir ve haftalık ekip toplantıları ile hastaların sağlık durumları ve merkez ile ilgili durumlar gözden geçirilir. Hastalara uygun tedavinin verilip verilmediğini ve tedavide değişikliğe ihtiyaç olup olmadığını kontrol eder. Hastaların akciğer dışı problemlerinin çözülmesinde diğer ilişkili bölümler ile iletişim kurulmasını sağlar. Merkezin performansını kontrol eder ve ulusal veritabanına aktarır. KF merkezinin fizik koşullarının hastaların uygun bakım ve konforuna uygun olması için gereklilikleri yerine getirir. Hastaların merkezle iletişimlerini kontrol eder ve geri bildirimleri alır. KF merkezinde meslektaşları ile birlikte araştırmalar başlatır ve ulusal çok merkezli ve uluslararası çalışmalara katkı sağlar. KF merkezindeki ekibin ulusal ve uluslararası toplantılara katılımını destekleyerek eğitimlerinin devamını ve güncellenmesini sağlar [1-4].

KF uzmanı

KF merkez yöneticisi en az bir KF uzmanı ile kliniğin sorumluluğunu paylaşır, yöneticinin bulunmadığı durumlarda işleri yürütür, araştırmaların yürütülmesinde rol oynar. Kanıt dayalı optimum tedavi pratiğine sahiptir.

KF merkez hemşiresi

Tam gün KF merkezinde çalışır. Hasta ve hasta yakınlarının problemleri ile ilgilenir. Ekibin diğer üyeleri ile ileti-

şim halindedir. Hasta uygulamaları ile ilgili güncel bilgi ve pratiğe sahip olur, eğitim ve çalışmalara katılır.

KF diyetisyen-beslenme uzmanı

KF'li hastalarda beslenme programını düzenler. Hastanın beslenme durumu, pankreatik enzim ve vitamin desteği ve KF ilişkili diyabet durumunu izler. KF hastanın diyetini kanıta dayalı, güncel çalışmalar, rehber ve uzlaşma raporları doğrultusunda düzenler. Hastanın diyet günlüğünün değerlendirilmesi ve diyet ile ilgili görüşme en az yılda bir kez yapılır. Hastanın yeme problemleri, KF ilişkili diyabet, distal intestinal obstrüksiyon sendromu ve diğer gastrointestinal problemler, enteral beslenme ile ilgili bilgilendirilmesini sağlar [5].

KF merkez fizyoterapisti

Hastaların fizyoterapi programını yönetir, uygun, etkili ve her hasta için gerekli optimum fizyoterapi eğitimini oluşturarak ailenin ve hastanın uyumunu takip eder. Fizyoterapi koruyucu bir tedavi olduğundan sürekli uygulanması yönünde aileyi motive eder. KF merkez fizyoterapisti, hastaları 1-3 ayda bir ya da her KF merkezine geldiklerinde solunum fonksiyon testi sonuçları, solunum sistemi bulguları ve egzersiz kapasitesi, balgam miktarı ve özellikleri, dispne derecesi, postur, göğüs hareketleri, göğüs kas gücü, tedavinin kalitesi ve hasta uyumu açısından değerlendirir. Her hastanın fizyoterapi programını hastanın yaşına, kliniğine ve yeni gelişen durumlara uygun şekilde düzenler. İnhalasyon tedavilerinde uygun cihazın seçimi ve kullanılmasını sağlar. Yeni gelişen fizyoterapi programları konusunda hastayı, aileyi ve var ise bölgesel KF merkezindeki fizyoterapisti bilgilendirir [6].

Psikolog

Psikolog KF takımında tedaviye uyum, yaşam kalitesi, beslenme ve davranış problemleri, ölüm ile ilgili konularda hastaya psikolojik destek verir. Hastanın ihtiyacı doğrultusunda hastayı ve ekibi yönlendirir.

Klinik Farmakolog

Güvenli, uygun ve etkin ilaç, alternatif tedavi seçenekleri ve ilaç yan etkileri konusunda takımın diğer üyeleri ile iletişim halindedir. Evde yapılan intravenöz antibiyotik tedavilerini hemşire ile birlikte izler.

Sosyal hizmet uzmanı

Tüm KF ekibi ile birlikte hastanın destek ihtiyacı, ailelere destek ve yardım konularında yardımcı olur [1-4].

KF Merkezinin Tipleri

Büyük KF merkezleri

KF konusunda uzmanlaşmış, KF ile ilgili özel uzmanlığı olan medikal ve paramedikal ekibin çalıştığı ve en az 50, sıklıkla 100'den fazla KF hastasının izlendiği merkezlerdir. Uzak bölgelerde yaşayan hastalar için bu bölgelerde hastaların izlenebileceği bölgesel KF merkezleri ile hasta bakım ve izlemine paylaşırlar ve bu merkezlerde de hasta izlemine takip ederler.

Bölgesel KF Klinikleri

Genellikle 50'den az KF hastasının takip edildiği kliniklerdir. Büyük KF merkezi ile iletişim halinde çalışırlar.

Diğer birçok hastalık grubu ile ilgilenebilmelerine karşın KF ile ilgilenen çalışanları bulunur.

Rutin kontrolleri büyük KF merkezinde yapılamayan hastaların tedavi ve izlemleri bölgesel KF merkezinde yapılır. Bu hastaların yıllık kontrolleri büyük KF merkezinde yapılmalıdır [2].

Büyük KF Merkezinin Görevleri

- Aynı bölgede yaşayan hastaların tedavi ve düzenli izlemlerinin sağlanması
- Hastanın 24 saat açık, ulaşılabilen bir merkez olması ve bakımının verilebilmesi, gerekli durumlarda KF uzmanı ile konsültasyon hizmeti ve hasta gittiği herhangi bir başka yerde acil durumlarda ulaşabileceği en yakın KF merkezi ile ilgili hastayı ve merkezi bilgilendirme
- Hastalarda aşağıdaki yıllık rutin taramaların yapılması:
 - o Hastanın fizyoterapist, sosyal hizmet uzmanı/psikolog ile birlikte değerlendirilmesi
 - o Diyetisyenin diyet içeriği, nazogastrik tüp ya da gastrotomi ile enteral beslenme gereksinimi açısından değerlendirilmesi
 - o Antropometrik değerlendirme, balgam kültürü, oksimetri, spirometri, idrar tetkiki
 - o Akciğer grafisinin incelenmesi
 - o Rutin spirometri testi yanısıra, bronkodilatör yanıtı, pletismografi, CO diffüzyon, egzersiz ve bronkoprovokasyon testleri ile ayrıntılı solunum fonksiyon testleri
 - o Gerekli hastalarda kan gazları
 - o Tam kan sayımı, üre ve elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, (albumin, pıhtılaşma testleri, A,D,E,K vitamin düzeyleri), Aspergillus için RAST ve presipitinler, IgA,G, M, E
 - o Yapılabiliyorsa Pseudomonas antikorları
 - o Endikasyonu var ise ya da 12 yaş üstü hastalarda açlık glukoz ya da glukoz tolerans testi, diyabet saptanmış hastalarda HbA1c ya da fruktozamin ile takibi
 - o Nontüberküloz mikobakteriler için balgam kültürü
 - o Klinik ya da biyokimyasal karaciğer bozukluğu olan hastalarda, abdominal semptomları olan yüksek doz pankreatik enzim (10.000 U/kg/gün den fazla) alanlarda abdominal ultrasonografi
 - o Endikasyonu olan erişkin hastalarda EKG
 - o Klinik ve laboratuvar bulguları ile intestinal absorpsiyonun değerlendirilmesi, eğer büyüme geriliği ve intestinal absorpsiyon bozukluğu var ise günlük yağ alımı ve üç günlük gaytada yağ malabsorpsiyonun değerlendirilmesi
- KF merkezine ilk kez başvuran hastalarda:
 - o Tanının gözden geçirilmesi: Eğer iki iki KF mutasyonu belirlenmemiş ise ter testinin tekrar edilmesi
 - o Yapılmadıysa genotip bakılması
 - o Tüm hastalarda fekal elastaz ile pankreatik yetmezliğin değerlendirilmesi

- o Ekip üyeleri ile tanışma ve merkezin tanıtılması
- Yenidoğan KF tarama program ile koordinasyonun sağlanması ve tarama ile saptanan hastaların tetkik ve izlemi
- Evde intravenöz antibiyotik tedavisi için eğitim verilmesi
- İnhale tedavi ve kompresörler için eğitim
- Enteral tedavilerin organizasyonu
- Adölesan yaştaki hastalar için adölesan kliniği ile işbirliği
- Hastanın tedavisi, klinik performansının değerlendirilmesi, diğer kliniklerin bulguları ile karşılaştırma ve araştırmalar için KF hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularının saklanması
- Lokal KF merkezinde izlenen hastaların yıllık izlemlerinin yapılması
- Başka bir merkezle ortak izlenen hastalar için aşağıdaki durumlarda ilgili merkeze öneri ve konsültasyon hizmetinin verilmesi:
 - o İki haftadan fazla konvansiyonel antibiyotik tedavisine cevap alınamaması
 - o Solunum fonksiyon testlerinde tedaviye rağmen bozulma
 - o Pnömotoraks, anlamlı hemoptizi (>20 ml), allerjik bronkopulmoner aspergillozis, önemli ya da sebat eden atelektazi, solunum ya da kalp yetmezliği, gastrointestinal kanama, intestinal obstrüksiyon ya da ciddi karın ağrısı, sarılık, açıklanamayan kilo kaybı ve iştah azlığı, glukoz intoleransı, vaskülit, artropati, gebelik, ciddi psikolojik problemler
- Akciğer, kalp-akciğer nakli için refere edilen hastaların transplantasyon öncesi değerlendirilmesi, transplantasyon merkezi ile işbirliğinde çalışma
- KF alanında çalışan diğer uzmanlar ile birlikte KF hastalığı hakkında düzenli eğitim ağı ve iletişimin sağlanması
- KF ile ilgili çalışmalar yapılması, en azından hasta kayıtlarının analizi ve bildirilmesi ile deneyimin paylaşılması

Büyük ve Bölgesel KF Merkezinde Yapılacaklar

- Dirençli *P. aeruginosa*, *B. cepacia* gibi ve diğer nadir mikroorganizma ile enfekte olan hastaların normal klinik zamanları dışında ayrı olarak bakılması ayrıca çocuk, adölesan ve erişkin yaş grubundaki ayrı zamanlarda görülmesi gerekir.
- Her hasta her 2-8 haftada bir düzenli kontrole gelir. Sadece uzak mesafede yaşayan hastalar 3 ayda bir görülebilir. Hastaların sık rutin kontrole gelmesi daha iyi bakım verilmesi yanısıra anormal durumların erken gözlenebilmesine ve erken tedavi başlanmasına olanak sağlar.
- Her kontrolde antropometrik ölçümler, nabız oksimetre ile oksijen saturasyonu, 5 yaş üstündeki hastalarda solunum fonksiyon testleri, balgam kültürlerine bakılır. İnhale ilaç ve nebulizator kullanan hastalarda tedavi doğruluğu kontrol edilir, hastanın saptanan durumlara uygun olarak diyetisyen, fizyoterapist, sosyal hizmet uzmanı, psikolog gibi ekibin diğer üyeleri ile görüşmesi düzenlenir. Hastaların tüm verileri muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, verilen tedavi ve öneriler kaydedilir [3, 7].

KAYNAKLAR

1. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 7-26.
2. Littlewood JM. Good care for people with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 179-89.
3. Cystic Fibrosis Trust Clinical Standarts for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. London: Cystic Fibrosis Trust 2001.
4. De Boeck K. Improving standards of clinical care in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000; 16: 585-7.
5. Consensus conference. Management of patients with cystic fibrosis. Observation, nutrition, gastroenterology and metabolism. *Arch Pediatr* 2003; 3: 382s-97s.
6. Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. *J R Soc Med* 2004; 97: 8-25.
7. Collins CE, MacDonald-Wicks L, et al. Normal growth in cystic fibrosis associated with a specialised centre. *Arch Dis Child* 1999; 81: 241-6.

