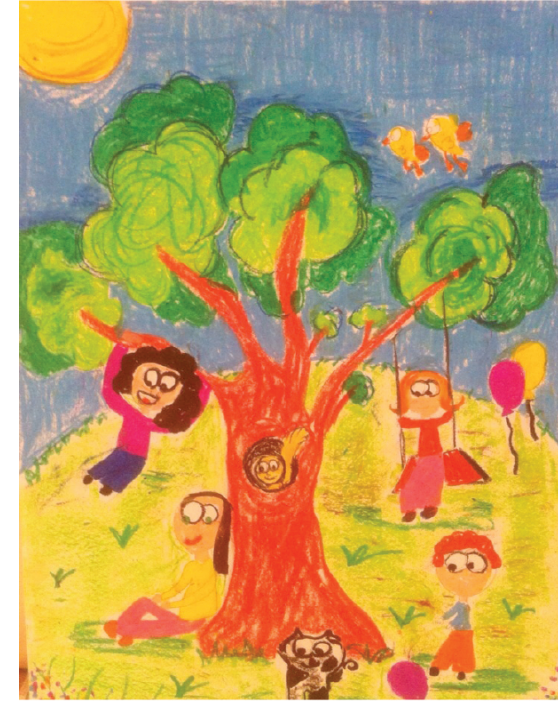




T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı
Kurumu



KİSTİK FİBROZİS YENİDOĞAN TARAMA TESTİ İLE TANI ALAN HASTALARI İZLEME REHBERİ



ÇOCUK SOLUNUM YOLU
VE HASTALIKLARI VE
KİSTİK FİBROZİS DERNEĞİ



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI
ÇALIŞMA GRUBU

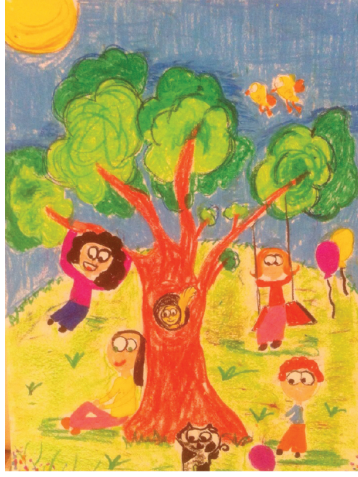


ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI
DERNEĞİ



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı
Kurumu

KİSTİK FİBROZİS YENİDOĞAN TARAMA TESTİ İLE TANI ALAN HASTALARI İZLEME REHBERİ



EDİTÖRLER

Prof. Dr. Refika Ersu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Erkan Çakır

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

2017



ÇOCUK SOLUNUM YOLU
VE HASTALIKLARI VE
KİSTİK FİBROZİS DERNEĞİ



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI
ÇALIŞMA GRUBU



ÇOCUK GÖĞÜS
HASTALIKLARI DERNEĞİ

Önsöz

Kistik fibrozis yaşam süresini kısaltan ve yaşam kalitesini etkileyen kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık akciğerdeki solunum yollarında yoğun sekresyonlara ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları sonucunda kronik akciğer hastalığına yol açar. Sindirim sistemi de sıklıkla etkilenir ve malabsorpsiyon nedeniyle hastalar kilo alamazlar. Kistik fibrozisin temel tedavisi akciğerdeki yoğun sekresyonların temizlenmesi, enfeksiyonların tedavisi ve pankreatik yetmezliğin tedavi edilerek gerekli vitamin ve besin desteğinin sağlanmasıdır. Ancak son yıllarda hastalığın temel sorunu olan klor kanalındaki bozukluğu düzelten tedaviler geliştirilmiştir ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Kistik fibrozis hastaları erken tanı alırlar ve uygun tedavi edilirse hem yaşam süreleri uzar hem de yaşam kaliteleri artar. Birçok ülkede yenidoğan taraması ile tanı alan kistik fibrozisli hastaların yaşam süresi erken tanı ile uzamıştır. Bizim ülkemizde de yenidoğan taramasının başlamasıyla hastaların tanısının ve tedavisinin gecikmesinin önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu rehber yenidoğan taramasıyla tanı alan hastaların uygun şekilde izlenmesi ve tedavi edilmesi için yol gösterici olması amacıyla hazırlanmıştır. Amaç hastaların normal boy ve kiloda olmaları ve akciğer enfeksiyonlarından korunmalarıdır. Böylece geliştirilmekte olan tedaviler tüm hastalar için kullanılabilir aşamaya geldiğinde kistik fibrozisli hastalarımız için kistik fibrozis artık yaşam süresini kısaltan değil yaşam kalitesini etkileyen bir hastalık haline gelecektir.

Umudunu hiç yitirmeyen hastalarımız ve bu umudu onlar için yaşatan aileleri ve doktorlar, hemşireler, diyetisyenler, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları, fizyoterapistler ve hastalığın takip ve tedavisinde emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimiz ile...

YAZARLAR *(Soyadına göre sıralanmıştır)*

Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Uzm. Dr. Murat Bal	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Uzm. Dr. Güzin Cinel	Ankara Çocuk Onkoloji Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü
Doç. Dr. Erkan Çakır	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Prof. Dr. Esen Demir	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Doç. Dr. Ela Erdem	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Prof. Dr. Refika Ersu	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Doç. Dr. Selim Gökçe	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı
Doç. Dr. Yasemin Gökdemir	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Prof. Dr. Figen Gülen	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Prof. Dr. Bülent Karadağ	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Prof. Dr. Fazilet Karakoç	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Doç. Dr. Arif Kut	Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Prof. Dr. Uğur Özçelik	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Prof. Dr. Hasan Özen	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Meral Özgüç	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Remziye Tanaç	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Prof. Dr. Ebru Yalçın	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Doç. Dr. Özge Yılmaz	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Prof. Dr. Hasan Yüksel	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

KISALTMALAR

ABPA:	Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CRMS:	Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom
IRT:	İmmun reaktif tripsinojen
İKS:	İnhale kortikosteroid
KF:	Kistik Fibrozis
KFKOT:	Kistik Fibrozis kesin olmayan tanı
KFTR:	Kistik fibrozis trans membran regülatör
MRSA:	Metisiline dirençli Staphylococcus Aureus
NTM:	Nontuberküloz mikobakteri
OBE:	Oral beslenme ekleri
PERT:	Pankreatik enzim replasman tedavisi
PY:	Pankreas yetersizliği
REE:	İstirahatte enerji tüketimi
VKİ:	Vücut kitle indeksi

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ- ÖZET	8
BÖLÜM 1.	
TARAMA TESTİ SONRASI KESİN TANI ALAN KİSTİK FİBROZİSLİ HASTANIN YÖNETİMİ	14
1.1. Yenidoğan taraması pozitif gelen hastanın ilgili merkezlere yönlendirilmesi ve tipik kistik fibrozis tanısı alması	14
1.2. Tanı sonrası ilk görüşme	15
1.3. Aile-KF merkezi-aile hekimleri ve çocuk sağlığı ve hastalıkları hekimleri arası koordinasyon	16
1.4. Hasta izlem takvimi	16
1.5. Kistik fibroziste beslenme, pankreatik yetmezlik değerlendirilmesi ve enzim replasmanı	17
1.5.1. <i>Kistik fibroziste beslenme</i>	17
1.5.1.1. <i>Beslenme niye önemlidir?</i>	17
1.5.1.2. <i>Beslenme değerlendirilmesi ve hedefler nedir?</i>	17
1.5.1.3. Beslenme planlaması	18
1.5.2. <i>Pankreatik yetmezlik değerlendirmesi ve enzim replasman (yerine koyma) tedavisi</i>	22
1.6. Solunum sistemine yönelik izlem ve tedaviler	25
1.6.1. <i>Solunum yolu temizliği: Postürel drenaj ve solunum fizyoterapisi</i>	25
1.6.2. <i>Enfeksiyon kontrolü, izlemi ve tedavisi</i>	27
1.6.3. <i>Viral enfeksiyonlardan korunma ve aşılama</i>	29
1.6.4. <i>Bakteriyel enfeksiyonların erken tanınması, izlemi ve yönetimi</i>	29
1.6.5. <i>Solunum hastalıklarının izlemi</i>	32
1.6.6. <i>Diğer solunum yolu tedavileri</i>	33
1.6.6.1. Dornaz alfa	33
1.6.6.2. Hiperosmolar ajanlar (Hipertonik salin ve mannitol)	34
1.6.6.3. Kistik fibrozisli hastalarda solunum yolu inflamasyonu tedavisi	35

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 2.	41
TARAMA TESTİ POZİTİF OLAN FAKAT KİSTİK FİBROZİS TANISINI TAM KARŞILAMAYAN HASTALARIN YÖNETİMİ	
2.1. Giriş: KFTR-ilişkili metabolik sendrom (CRMS)- Kistik Fibrozis kesin olmayan tanı (KFKOT)	41
2.2. CRMS-KFKOT tanımı	44
2.3. CRMS-KFKOT'nın Aileye Anlatılması ve Tartışılması	44
2.4. Aile - Aile Hekimi, Hastayı İzleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı ve KF Merkezleri Arasındaki Koordinasyon	45
2.5. CRMR-KFKOT Klinik Takip ve İzlem	46
2.6. KF merkezi ziyaretleri ve KF uzmanı tarafından değerlendirme: Ne zaman, hangi aralıkta?	47
2.7. Başlangıç Tedavileri: Beslenme, vitamin, solunum yolu temizliği	48
2.8. İzlem Tedavileri. Pankreatik enzim replasmanı, tekrarlayan ve persiste eden öksürük durumları, solunum yolu temizliği, akciğer grafisi çekimleri	49
2.9. Sonuç ve Değerlendirme	49
BÖLÜM 3. Kistik fibroziste genetik çalışmalar	51

GİRİŞ-ÖZET

Kistik fibrozis (KF) yenidoğan tarama programı 01.1.2015 itibari ile ülkemizde başlamış bulunmaktadır. Topuk kanından alınan örneklerde immün reaktif tripsinojen (IRT) ölçümü yapılmakta, IRT değeri belirlenen düzeyin üzerinde bulunan bebekler 2. kez topuk kanından IRT ölçümü için çağrılmaktadır. İki IRT değeri de belirlenen eşik değerin üzerinde çıkan bebekler ter testi yapan merkezlere yönlendirilmelidir. Ter testi sonucuna göre hastalar 3 gruba ayrılmakta ve izlem ve tedavileri buna göre yapılmaktadır. Ter testinin uygun teknikle yapılması, doğru yorumlanması ve hastanın uygun şekilde yönlendirilmesi bu tarama programının başarısında temel noktalar. Ter testi pozitif olan bebekler ve ter testi ara değerde çıkan bebekler KF merkezi tarafından değerlendirilmeli ve gerekli takip ve tedavileri yapılmalıdır. Bu aşamalarda genetik inceleme dahil birçok ilave tetkikler yapılabilir.

Rehberin bu kısmında ter testi yorumlanması, hastaların izlem şemaları ve KF tanısı konan bebeğin izlem ve tedavisine ait öneriler bir tablo halinde sunulmaktadır. Rehberin ilerleyen kısımlarında ise daha ayrıntılı bilgi sahibi olmak isteyen hekimler için kaynakları ile birlikte genişletilmiş bilgi aktarımı mevcuttur.

Yenidoğan tarama testi pozitif olan bebeğin izlem şeması

Topuktan alınan IRT düzeyleri yüksek (Pozitif) olan hastalar ter testine yönlendirilmelidir (Şekil 1). Ter testi pozitif olan bebeklere KF tanısı konur ve KF merkezine izlem için gönderilir. Ter testi ara değerde çıkan hastalar ise KF merkezine yönlendirilmeli ve tanı ve klinik değerlendirilme aşamaları bu kliniklerde devam edilmelidir (Şekil 2).

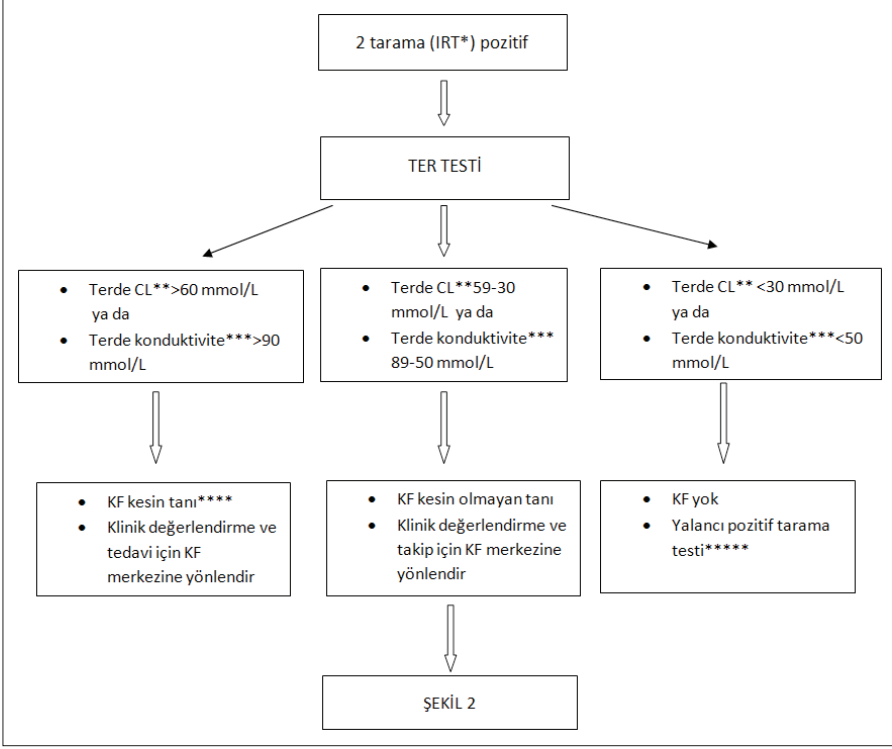
Ter testinin yorumlanması

Ter testinde hastaların terindeki klor miktarı ölçülür. Bu işleme terde klor ölçümü denir ve tercih edilen yöntemdir. Ülkemizde ise terde klor ölçümü çok az merkezde yapılabildiğinden genellikle terde konduktivite ölçülmektedir. Konduktivite ölçümünde terde klor yanında sodyum, potasyum gibi diğer iyonların da ölçümü yapıldığından ter testi için pozitiflik değerleri değişmektedir. Ter testi yorumlanırken, sonucu veren laboratuvarın hangi yöntemle testi yaptığı ve sonuç aralıkları mutlaka kontrol edilmelidir. Tablo 1’de ter testi sonuçları ve yorumlaması gösterilmiştir. Ayrıca hastanın 6 ay altında ve üstünde olmasına göre de sonuçlar değişebilmektedir (Ayrıntılı bilgi için bakınız ter testi rehberi).

Tablo 1. Ter testi sonuçları ve yorumlanması

Yöntem	Yaş grupları	Ter testi negatif (KF olasılığı çok düşük)	Ara değer (Test tekrarı gerekir)	Ter testi pozitif (KF tanısını destekler)
Terde klor ölçümü	İlk 6 ay	<30 mmol/L	30-59 mmol/L	>60 mmol/L
	6 ay ve üzeri	<40 mmol/L	40-59 mmol/L	>60 mmol/L
Terde konduktivite ölçümü	Her yaş grubu	<50 mmol/L	50-89 mmol/L	>90 mmol/L

Şekil 1. Yenidoğan tarama testi sonrası hastaları yönlendirme şeması



*IRT: İmmun reaktif tripsinojen

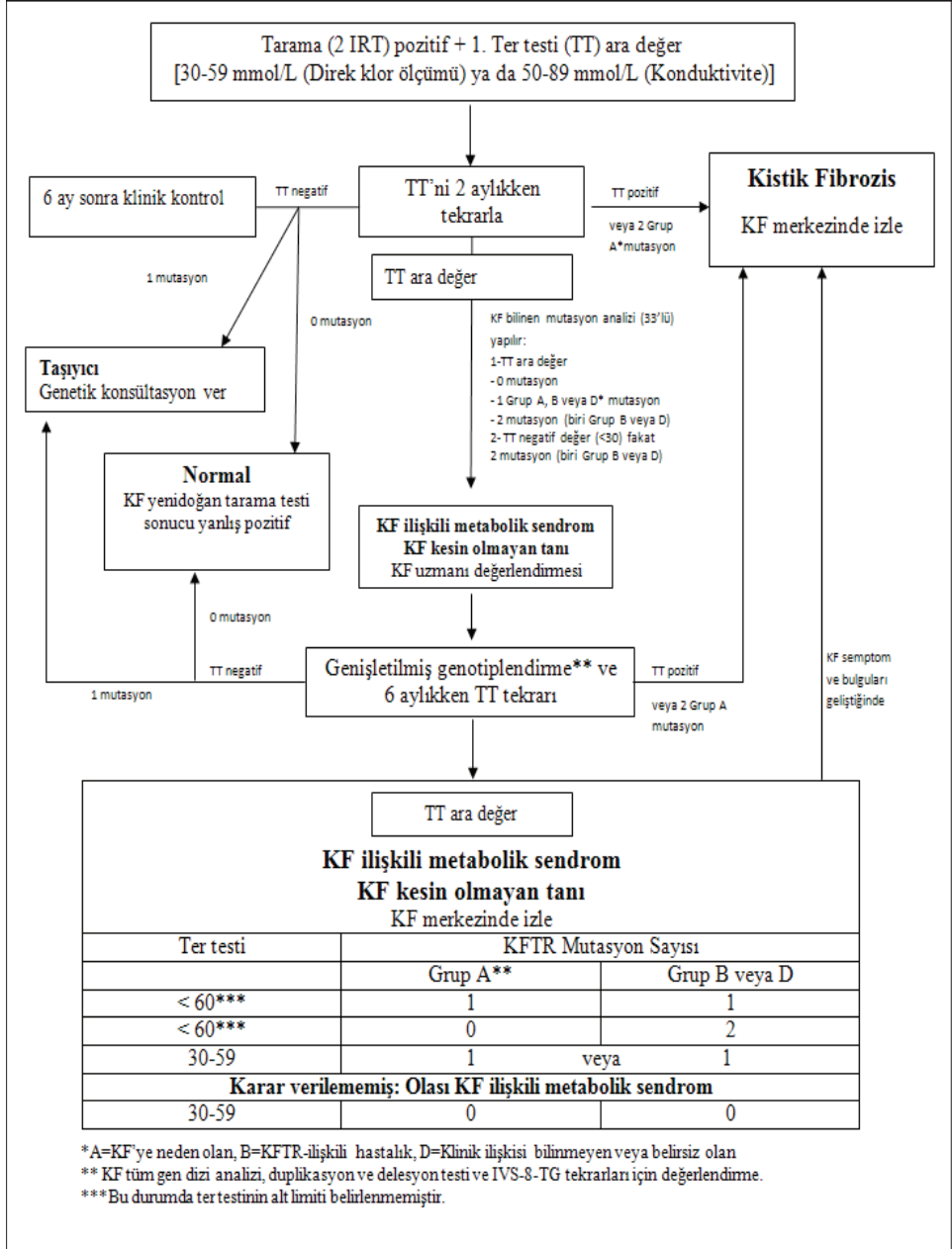
**Terde direk klor ölçümü yapan aletlerin sonuçları

***Terde konduktivite (iletkenlik) ölçümü yapan aletlerin sonuçları

****Kesin tanı için mümkünse 2 ter testi pozitifliği gereklidir

*****Yenidoğan tarama testi negatif çıkan ya da tarama testi pozitif çıktığı halde ter testi negatif çıkan hastalarda da yaşamın ilerleyen yıllarında KF ortaya çıkabildiğinden, ilerleyen zamanlarda KF klinik bulguları gösteren hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir.

Şekil 2. İlk ter testi ara değer çıkan hastaların izlem şeması ve “KF ilişkili metabolik sendrom- KF kesin olmayan tanı” tanımlanması



Tarama testi sonrasında kesin tanı alan hastalara önerilen izlem ve tedavi

Tablo 2’de KF tanısı alan hastalara ait öneriler, tablo 3’de hastaların izlem takvimi özetlenmiştir.

Tablo 2. KF tanısı alan hastalara ait öneriler

KF tanısı alan hastalar KF merkezleri tarafından izlenir.
KF merkezinin bulunmadığı illerde eğitim almış çocuk uzmanı izlemde yardımcı olabilir. Bu hastaların da yılda en az 1 kez en yakın KF merkezinde kontrolü önerilir.
Hastalara Sağlık Bakanlığı’nın uyguladığı rutin aşı takvimi uygulanmalıdır.
6 aydan büyük bebeklere yıllık grip aşısı önerilir.
Her ziyarette hastaların tartı alımı ve boy büyümeleri izlenmelidir.
Tüm hastalara pankreatik fonksiyonların değerlendirilmesi için dışkıda fekal elastaz 1 testi önerilir.
Pankreas yetmezliği saptanmayan hastalarda daha sonra gelişebilecek pankreas yetmezliği açısından fekal elastaz 1 düzeyleri en az yıllık olarak kontrol edilmelidir.
İki yaş altındaki bütün bebeklerde aşağıdaki durumlarda pankreas enzim replasman tedavisinin (PERT) başlanması önerilir. <ul style="list-style-type: none"> • Pankreas yetmezliği ile ilişkili 2 mutasyonu olan tüm bebekler • Fekal elastaz düzeyi <200 mcg/gr ya da objektif pankreas yetmezliği kanıtları olan bebekler (yağlı- pis kokulu, çok sayıda dışkılama, kilo almada yetersizlik) • Şüphe götürmez malabsorpsiyon bulgu ve semptomları olup test sonuçları beklenen bebekler
İki yaş altı bebeklerde, PERT tedavisi öğün başına 2000-5000 Ü (lipaz ünitesi) ile başlanması, dozun öğün başına 2500 Ü/kg ve toplamda 10000 Ü/kg /gün’ü geçmemesi önerilir.
PERT kapsülleri açılarak mikrokürecikler bebeklerde az miktarda su/mama/anne sütü/ veya meyve püresi ile karıştırılıp verilir. Karıştırılacak besinin pH değeri <5,5 olmalıdır; yoğurt, elma püresi, meyve suyu bu amaçla kullanılabilir. Küçük çocuklarda kapsül içeriği verilirken yemeğin üzerine serpilmemeli veya yemekle karıştırılmamalıdır. Enzimler yemeğin başında verilir.
KF’li bebeklerde, ilk besin olarak anne sütü önerilir.
İki yaş altında formula ile beslenen bebeklerde, standart formulaların (hidrolize olmayan) kullanılması önerilir.
İki yaş altı bebeklerde, kilo kaybı ya da kilo alım azlığı var ise kaloriden zengin besinlerin tüketimi önerilir.
İki yaş altı bebeklerde, pozitif beslenme davranışının cesaretlendirilmesi önerilir.
Büyüme geriliği olan 1-12 yaş çocuklarda, kilo alımını sağlamak için yoğun beslenme danışması ve davranışsal tedavi önerilir (Gastroenterolog ve diyetisyen tarafından değerlendirme).
İki yaş altı bebeklerde, tanıdan sonra yağda eriyen A, D, E ve K vitaminlerinin önerilen dozlarda verilmesi önerilir.
İki yaş altı bebeklerde, yağda eriyen vitamin düzeylerinin tedavi başlangıcından 2 ay sonra ve sonra yıllık olarak ölçülmesi önerilir, eğer düzeyler düşük ise daha sık ölçülebilir.

<p>Yeterli kalori alımı ve PERT'e karşın büyüme geriliği olan iki yaş altı bebeklerde, çinko desteği önerilir (1 mg/kg/gün, bölünmüş dozlarda, 6 ay süreyle).</p>
<p>İki yaş altı bebeklerde, aşırı terleme ile tuz kaybı olduğundan, tanı anında 1/8 tatlı kaşığı, 6 aydan itibaren ¼ tatlı kaşığı günlük tuz desteği önerilir. Bu amaçla önerilen dozda sofr tuzu kullanılabileceği gibi, % 20'lik serum sale 10 cc'lik ampul preparatı da kullanılabilir ve günlük ortalama 1cc/kg dozunda kullanılması önerilir. İhtiyaç elektrolit düzeylerine göre ayarlanmalıdır.</p>
<p>Hastalar 2-3 aylık aralıklarla izlenmelidir, klinik problemi olan hastalar daha sık görülebilir.</p>
<p>Hastalar çevresel sigara maruziyetine karşı mutlaka korunmalıdır.</p>
<p>Tanı alır almaz hastalara solunum yolu temizliği- fizyoterapi (Postural drenaj ve göğüs perküsyonu) önerilir.</p>
<p>Postural drenaj ve göğüs perküsyonu öncesi rutin olarak her hastaya salbutamol inhalasyonu yapılmasına gerek yoktur. Solunum semptomları olanlarda ve salbutamol inhalasyonundan fayda gören hastalarda kullanılabilir.</p>
<p>Enfeksiyon kontrolü için el yıkama gibi hijyen kurallarına uyulması önerilir.</p>
<p>Solunum sekresyon örnekleri (Balgam çıkartamayanlarda orofarengal aspirasyon) kültürleri en az 3 ayda bir alınmalıdır.</p>
<p>Uygun tedaviye rağmen devam eden dirençli solunum problemleri olan hastalarda fleksibl bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj incelemesi önerilir.</p>
<p>Stafilokok enfeksiyonu saptanan hastalarda rutin profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmez.</p>
<p>Solunum sekresyonlarında Pseudomonas aeruginosa ilk izole edildiğinde eradikasyon protokolü uygulanmalıdır.</p>
<p>Kronik Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonları için düzenli inhale antibiyotik kullanımı önerilir.</p>
<p>Her vizitte ve solunumsal şikayetler olduğunda nabız oksimetresi ile oksijen saturasyonu ölçümü önerilir.</p>
<p>Akciğer grafisinin ilk 3-6 ay arasında çekilmesi, ilk 2 yaşta kontrolünün yapılması önerilir. Akciğer enfeksiyonu atak dönemlerinde de akciğer grafileri gerektiğinde çekilir.</p>
<p>Rutin akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmesi önerilmez, tedaviye rağmen devam eden akciğer bulgularında ayırıcı tanıda gerekli ise BT çekilebilir.</p>
<p>Mukolitik bir ajan olan Dornase alfanın solunum semptomları olan hastalarda yenidoğan döneminden itibaren, günlük 1x1 nebul dozunda olacak şekilde kullanımı önerilir. Dornaz alfa tedavisinin 6 yaşın üstündeki hastalarda solunum fonksiyon testleri normal de olsa rutin kullanılması önerilir.</p>
<p>Hipertonik salin (%7) ve inhale mannitol hipertonik ajanlardır. Hipertonik salin (% 7) 6 yaşın altında solunum semptomları olan hastalarda kullanılabilir. İn hale mannitol 6 yaşından büyük hastalarda kullanılır. Bronkospazma neden olabildiklerinden bu ilaçların öncesinde salbutamol inhalasyonu verilmesi önerilmektedir.</p>
<p>Mukolitik ve hipertonik ajanların etki mekanizmaları ayrı olduğundan birbirlerinin yerine kullanılamazlar. Bir mukolitik ajan ve bir hipertonik ajanın birlikte kullanımı sinerjistik etki gösterebilir. Hasta değerlendirilerek karar verilmelidir.</p>
<p>Kronik azitromisin tedavisi seçilmiş vakalarda kullanılabilir.</p>
<p>İnhale ve oral kortikosteroid kullanımı rutin önerilmez, KF-astım ve ABPA durumlarında kullanılabilir.</p>

Tablo 3. KF tanısı almış hastaların izlem takvimi

BAKIM KONULARI	2 aylığa kadar	6 aylıkken	1 ve 2 yaşlarında	yıllık
KF'li çocuğun ailesiyle tanıyı ve hastalığı konuş	X	D	D	D
KF tanısı alan hastayı aile hekimi ile değerlendir	X	D	D	D
Kilo, boy, baş çevresi ölçümleri	X	X	X	X
Vital bulgular ve fizik muayene	X	X	X	X
İnfluenza aşısı		X	X	X
TANISAL TESTLER				
Fekal elastaz*	X	D	X	D
Solunum kültürü	X	X	X	X
Kan tahlilleri**	D	D	D	X
Akciğer radyografisi		X	X	D
EĞİTİM				
Enfeksiyon kontrolü	X	D	D	D
Sigara maruziyetinden kaçınma	X	X	X	X
Genetik konsültasyonu	X	D	D	D

X: her ziyarette yap, D: Düşün, *Pankreatik yetmezlik açısından en az yılda bir defa kontrolü önerilir,

**Tam kan sayımı, biyokimya, Vitamin A,D,E, K düzeyleri, kanama diyatezi testleri yıllık olarak kontrol edilmelidir.

BÖLÜM 1.

TARAMATESTİ SONRASI KESİN TANI ALAN KİSTİK FİBROZİSLİ HASTANIN YÖNETİMİ

1.1. Yenidoğan taraması pozitif olan hastanın ilgili merkezlere yönlendirilmesi ve tipik kistik fibrozis tanısı alması

- KF tarama testi pozitifliği, KF riski olan yenidoğanları tanımlamak için kullanılır, tanı koydurucu değildir. Pozitif tarama testini, tanı koydurucu (ter testi gibi) bir test izlemelidir (Şekil 1).
- Kistik fibrozis trans membran regülatör (KFTR) gen mutasyonlarını saptamak tanıya yeni boyut kazandırmasına rağmen, terde klor testi, KF tanısının onaylanması için standart yöntemdir. Yenidoğandan ter elde etmenin zorluğundan dolayı, KF yenidoğan tarama testi pozitifliğinde ter testi, sadece deneyimli laboratuvarlarda yapılmalıdır.
- Ter testinin başarısını arttırmak için, ağırlığı 2 kg üzerinde, 36 gestasyonel haftadan büyük, en az 2 haftalık olgulara uygulanması önerilir (Ayrıntılı bilgi için bkz Ter Testi Rehberi).

Ter testinde dikkat edilmesi gereken durumlar

- Yeteri kadar ter toplayabilmek için, tarama testi pozitif asemptomatik yenidoğanların en az 2 haftalık ve >2kg olması gerekmektedir. Semptomatik yenidoğanlarda ise (mekonyum ileusu gibi) yeterli ter elde edilebiliyorsa, 48 saat sonrasında bile değerlendirilebilir. Ancak sonuçsuz kalma ihtimali de yüksektir. Yeterli ter miktarı Gibson- Cooke metodu için 75 mg, Macroduct toplama yöntemi için 15 mikrolitredir.
- Ter testinde ideal olan klor ölçülmesidir, klor ölçümü yapılmıyorsa standart yöntemlerle yapılan konduktivite ölçümü tanı için kullanılabilir.
- Ter testinin yapılması ve sonucunun yorumlanarak aile ile görüşmenin aynı gün içinde yapılması önerilir.

Testin Yorumlanması

- Terde ölçülen klor ya da konduktivite düzeylerinin yaş gruplarına göre normal ve KF için pozitif kabul edilen değerleri tablo 1' de sunulmuştur.

Tablo 1. Ter testi sonuçları ve yorumlaması

Yöntem	Yaş grupları	Ter testi negatif (KF olasılığı çok düşük)	Ara değer (Test tekrarı gerekir)	Ter testi pozitif (KF tanısını destekler)
Terde klor ölçümü	İlk 6 ay	<30 mmol/L	30-59 mmol/L	>60 mmol/L
	6 ay ve üzeri	<40 mmol/L	40-59 mmol/L	>60 mmol/L
Terde konduktivite ölçümü	Her yaş grubu	<50 mmol/L	50-89 mmol/L	>90 mmol/L

- Tarama testi pozitif olan bir hastada ter testi yüksekliği KF için tanı koydurucudur. Ter testinin 2. kez tekrar edilerek tanının kesinleştirilmesi önerilir.

- Ter testinde ara sonuçlar elde edilirse ter testi 2. ayda tekrarlanır. Yine ara değer bulunması halinde detaylı klinik değerlendirme ve KFTR mutasyon analizinin yapılması gerekir (Şekil 2). (Ayrıca bkz Bölüm 2: KF kesin olmayan tanılı hastanın izlemi). Bu hastalarda 6-12 ayda bir ya da ter testi tekrarı ile tanı kesinleşene kadar klinik takip yapılır.

1.2. Tanı sonrası ilk görüşme

- Yenidoğan tarama testi ile aileye yeni katılmış semptomsuz bir bebeğin ailesine, henüz kesin tedavisi olmayan hayat kısıtlayıcı bir hastalığı olduğu bildirilir. Bu nedenle eğitim ve destek programları geliştirilmelidir (Bkz. KF kesin tanı almış bebeğin ailesine verilecek bilgilendirme broşürü).
- Eğitim basitçe anne ve babayı suçlamadan, genetik geçişin açıklanması ile başlamalıdır.
- Gebelik öncesi ve sonrasındaki herhangi bir riskli davranış ve hayat stili (ilaç, alkol, sigara vs) ile ilişkili olmadığı açıklanmalıdır.
- Takımda yer alan diyetisyen, fizyoterapist ve doktor, uzmanı olduğu alanla ilişkili bulguları, basitçe patofizyolojisini ve tedavisini anlatmalıdır.
- Hayat süresini kısıtlayan, günlük bakım gerektiren bir hastalık olduğu gerçeği, aile ile paylaşılırken, aynı zamanda hayat beklentisinin giderek arttığı, tedavi sağlayabilecek bir çok yeni ilaç çalışmasının devam ettiği söylenerek umut verilmelidir.
- Enfeksiyon önlemleri için el hijyeni, solunumla yayılan patojenler, hava kirliliği, sigara dumanına maruz kalma, beslenme, büyüme, deriden aşırı tuz kaybı sonucu gelişen hiponatremik, hipokloremik alkoloz ile giden dehidratasyon bulguları hakkında önerilerde bulunulmalıdır.
- Aileye soruları ve endişeleri için iletişim kurabilecekleri telefon numarası verilerek, bir sonraki ziyaret planlanmalıdır.
- İlk görüşmede boy, tartı, baş çevresi ölçümü, beslenme önerileri, pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) için dışkıda fekal elastaz değerlendirmesi yapılmalıdır. Solunum semptom ve bulguları olmasa da, alt solunum yolları patojen değerlendirmesini de içeren solunum değerlendirilmesi yapılmalıdır (Tablo 2-3).
- KF'li adolesan ve yetişkinlerin %90'ında, pankreatik enzim tedavisini gerektiren pankreas yetmezliği vardır. Ancak yenidoğan tarama testi ile tanı alan KF'li hastalarda yeterli yağ absorpsiyonunu sağlayan rezidüel pankreatik egzokrin fonksiyonu olabilir, ancak zamanla hastaların %90'ında pankreatik enzim tedavisini gerektiren pankreas yetmezliği gelişir. Replasman tedavisinin etkinliği steatore ve gaita mikroskobisinde yağ globülleri ile izlenebilir. Hastalara enzim tedavisine ek olarak yüksek enerjili diyet hakkında bilgi verilir.
- KF'li hastalarda anne sütü alımı desteklenmeli, ancak anne sütü yok ise ilk 6 ay anne sütüne uygun şekilde hazırlanmış formüla mamaların alımı önerilmelidir. Bebeğin kilo alımı için yeterli miktarda mamayı alıp almadığı kontrol edilmelidir.
- A,D, E, K vitaminlerinin eksikliği, tarama testi ile tanı konulan yenidoğanlarda dahi gösterilmiştir. Bu nedenle ilk vizitte, yağda eriyen vitamin düzeyleri ölçülmeli, gerekli durumlarda desteklenmelidir.
- Fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları ve solunum fizyoterapistleri hastaları solunum yolu temizleme teknikleri ve inhalasyon tedavileri ile ilgili bilgilendirir. Hastalar ve aileleri tanı aldıkları andan itibaren günde en az iki kez 15-20 dakika süren fizyoterapi seansları için cesaretlendirilmelidir. Solunum fizyoterapisinin özellikle

solunum semptomlarının ortaya çıktığı zamanlarda tedavinin önemli bir parçası olduğu anlatılmalıdır. Ailelere ayrıca aletlerin temizliği ve cihazlar nedeni ile ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar ile ilgili bilgi verilmelidir.

1.3. Aile-KF merkezi-aile hekimleri ve çocuk sağlığı ve hastalıkları hekimleri arasında koordinasyon

- KF, bütüncül yaklaşım gerektiren multisistemik bir hastalıktır. Aile hekimi ya da çocuk doktoru pozitif yenidoğan tarama test sonuçlarını (KF olma ihtimalini) aile ile paylaşır. Kesin tanı KF merkezlerinde konur, bakımın bu merkezlerde başlanıp devam ettirilmesi en uygun yaklaşım olarak görülse de, genelde bu sorumluluk aile hekimi, çocuk hekimleri ve aile ile paylaşılmaktadır.
- KF uzmanı da, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayan doktor ile iletişime geçip tanıtı bildirilmelidir.
- Aile hekimi ve ailenin kendisi KF teşhisi ile uyumlu semptom ve bulgular (kilo almama, yağlı kötü kokulu gayta, karın ağrısı ve distansiyonu, uzamış öksürük ve hışıltı) açısından uyarılmalıdır.
- Bu hastalarda antibiyotik başlama eşiğinin düşük olması ve daha uzun süre kullanılması, yüksek yağlı diyetle boya göre vücut ağırlığının 50 persentilin üzerinde tutulmasının amaçlanması, rutin aşılamlarına ek olarak 6. aydan itibaren aile halkı ile birlikte influenza aşısı uygulanması, ilaçlara uyumun kontrol edilmesi, enfeksiyon kontrol eğitiminin verilmesi ve tuz desteğine ihtiyaç duyabileceğinin bilinmesi aile hekimi- aile ve KF uzmanı arasındaki diyalogla pekiştirilmelidir.
- Özellikle de coğrafik ve finansal engelleri olup, KF merkezlerinde takip edilmeyen hastalar için KF merkezi ile hastayı izleyen hekim arasındaki iyi iletişim önemlidir (1-4).

1.4. Hasta izlem takvimi

- Hasta izlem takvimi Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. KF tanısı almış hastaların izlem takvimi

BAKIM KONULARI	2 aylığa kadar	6 aylıkken	1 ve 2 yaşlarında	Yıllık
KF'li çocuğun ailesiyle tanıtı ve hastalığı konuş	X	D	D	D
KF tanısı alan hastayı aile hekimi ile değerlendir	X	D	D	D
Kilo, boy, baş çevresi ölçümleri	X	X	X	X
Vital bulgular ve fizik muayene	X	X	X	X
İnfluenza aşısı		X	X	X
TANISAL TESTLER				
Fekal elastaz*	X	D	X	D
Solunum kültürü	X	X	X	X
Kan tahlilleri**	D	D	D	X
Akciğer radyografisi		X	X	D
EĞİTİM				
Enfeksiyon kontrolü	X	D	D	D
Sigara maruziyetinden kaçınma	X	X	X	X
Genetik konsültasyonu	X	D	D	D

X: her ziyarette yap, D: Düşün, *Pankreatik yetmezlik açısından en az yılda bir defa kontrolü önerilir,

**Tam kan sayımı, biyokimya, Vitamin A,D,E, K düzeyleri, kanama diyatezi testleri yıllık olarak kontrol edilmelidir

- Hipertonik serum ile uyarılmış balgam örnekleri zaman alması ve pahalı olmasına karşın, antibiyoterapiye rehberlik etmesi nedeniyle önemlidir.
- İnhale ilaç ve nebulizatör kullanan hastalarda tedavi uyumu kontrol edilmelidir.
- Hastalar KF merkezindeki klinik ziyaretler sırasında, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları, solunum fizyoterapisti, çocuk gastroenteroloğu ve diyetisyen tarafından kontrol edilmeli ve gerekli durumlarda çocuk psikiyatrisi konsültasyonu istenmelidir. Hastaların tüm verileri ve izleyen birimlerin önerileri kaydedilmelidir (4).

Kaynaklar (Bölüm 1.1-1.4)

1. Farrell P.M., Rosenstein B.J., White T.B., et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. J Pediatr. 2008; 153 (2): 4–14.
2. Robinson P. How to manage the screened patient. In: Hudson M, ed. Cystic Fibrosis, 3rd ed.London: Edward Arnold; 2007:117-121.
3. Rock M.J., Sharp J.K. Cystic Fibrosis and CRMS screening: what the primary care pediatrician should know? Pediatr Ann 2010; 39(12): 759-768.
4. Ersöz Doğru D., Alikashiöğlü A, Arıkan H. ve ark. Türk toraks derneği kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. İstanbul: Aves, 2011: 1-140.

1.5. Kistik fibroziste beslenme, pankreatik yetmezliğin değerlendirilmesi ve enzim replasmanı

1.5.1. Kistik fibroziste beslenme

1.5.1.1. Beslenme niye önemlidir?

- Pankreas KF'te etkilenen önemli bir organdır ve pankreas yetersizliği (PY) KF hastalarının neredeyse %85-90'ında görülür.
- PY zamanında tanınmaz ve tedavi edilmez ise büyüme-gelişme geriliği, malnütrasyon, boy kısalığı, vitamin ve mineral eksiklikleri kaçınılmaz olacaktır.
- Beslenme durumunun solunum fonksiyonları ve yaşam süresi ile doğrudan ilişkisi vardır. Beslenme durumu kötüleştikçe akciğer fonksiyonları kötüleşir ve akciğer fonksiyonları kötüleştikçe beslenme de zorlaşır. Kas kütlesi kaybı arttıkça solunum ve koyu sekresyonu atmak için gerekli olan öksürük kuvveti azalır (1-5). Bu nedenlerle çocuklarda normal büyüme ve gelişmenin sağlanması ve yetişkinlerde yeterli beslenmenin idamesi KF tedavisinin en önemli amaçlarındanır.

1.5.1.2. Beslenmenin değerlendirilmesi ve beslenme hedefleri

- Yenidoğan döneminde tanı alan bebeklerde beslenmenin düzenlenmesinin amacı normal büyüme-gelişmenin sağlanmasıdır. Yaşamın ilk yılında büyüme-gelişme ve beslenmeye dikkat edilmesi çok önemlidir, çünkü bu dönemde metabolik ihtiyaçlar çok fazladır; bebeğin ağırlığı 4 ay itibari ile doğum kilosunun iki katına, 1 yaş itibari ile 3 katına çıkmaktadır.
- Çocuklarda 2 yaşında boya göre ağırlığın 50. persentil eğrisinde olması önerilmektedir ki bu amaca bebekliğin erken döneminde ulaşmak yararlı olacaktır. İki yaş itibari ile vücut kitle indeksi (VKİ) eğrisinin ileri yaşlarda akciğer fonksiyonları ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir.

- Yenidoğan tarama programı ile tanı almış bebeklerde sağlıklı görünmelerine karşın malnütrisyon olabilir. Tanı alan hastalarda malnütrisyonun önlenmesi amacıyla, yaşamlarının ilk 6 ayında her ay, 7-12 aylarda 1-2 ayda bir, daha sonraki yaşlarda her muayeneye geldiğinde, daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde bir sorun olmadığı takdirde yılda bir büyümenin izlenmesi önerilir. Büyümeye herhangi bir duraklama görüldüğünde daha sık değerlendirme yapılmalıdır.
- Değerlendirmelerde vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi (ilk 2-3 yaş) ölçümleri ve bu ölçümlerden hesaplanan boya göre ağırlık persentili (<2 yaş), vücut kitle indeksi (VKİ) persentili (2-18 yaş) ve VKİ'i değeri (>18-20 yaş) yeterlidir.
- KF'li çocuk 2 yaşına ulaştığında boya göre ağırlığının ≥ 50 persentil olması istenir. Boya göre ağırlıkları <25 persentil olanlar beslenme açısından risk altındadırlar ve çok yakından gerekli önlemler alınarak izlenmelidirler.
- Daha büyük çocuk ve ergenlerde VKİ ≥ 50 persentil olmalıdır. Erişkinlerde ise VKİ değerleri kadınlarda 22, erkeklerde 23 üzerinde olduğunda %FEV1 60'ın üzerine çıkmakta ve artan VKİ değerlerinde aynı şekilde devam etmektedir. Daha yüksek (≥ 29) VKİ değerlerinin yararı/zararı konusunda veri yetersizdir (4,6-8). Yaşa göre boy ≥ 25 persentil olmalıdır (9).
- Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı Beslenme Komitesi ve Avrupa Kistik Fibrozis Derneği'nin yayımladıkları uzlaşma raporlarına göre (4-5), erişkinler için VKİ değerinin 19 altında olması beslenme yetersizliği olarak kabul edilmiştir. Çocuklarda ise boya göre ağırlığın (<2yaş) veya VKİ değerinin (2-20yaş) 10 persentil altında olması beslenme yetersizliği olarak değerlendirilmiştir.

1.5.1.3. Beslenme planlaması

Enerji

- KF hastalarında REE (istirahatte enerji tüketimi) %7-35 oranında artmıştır REE artışını belirleyen en önemli faktör akciğer hastalığının ağırlığıdır (5,10).
- KF'li çocukların günlük kalori gereksinimlerini belirlemek için değişik formüller önerilmiştir. En basiti sağlıklı çocuklar için önerilen günlük enerjinin %110-200 kadarının verilmesidir (1-11). En iyisi ilk hesaplamadan sonra hastanın ağırlık ve diğer antropometrik ölçümlerini yakından izleyerek kalori gereksinmesinin ayarlanmasıdır.
- Yaşları 1-12 arasında olan yetersiz ağırlıklı çocuklar için beslenme danışmanlığı ile birlikte davranışsal beslenme girişimleri yapılmalıdır. Daha büyük çocuklar ve erişkinlerde ise ağırlık kazanımını artırmak amacıyla oral nütrisyon ekleri veya enteral beslenme önerilir.
- KF hastalarında enerjinin %15-20'si proteinden, %35-45'ı yağdan (%10-15 çoklu doymamış yağ asitlerinden-PUFA) ve kalanı karbonhidratlardan gelmelidir (12).
- Bebeklik döneminde emzirme teşvik edilmelidir. Anne sütü büyümeyi ve bağırsak işlevlerini hızlandırır, ishal ve sindirim sistemi dışı enfeksiyonlara karşı korur, immün sistemini güçlendirir (4,5). Bu nedenle, büyümede bir duraklama olmadığı sürece KF'li bebekleri ilk 4-6 ay sadece anne sütü ile beslemek ve emzirmeye 12 ay devam etmek özendirilmelidir.
- Ek gıdalara başlangıç sağlıklı çocuklarda olduğu gibidir. Verilecek formülanın içeriği açısından hidrolize veya polimerik mamalarla beslenme arasında fark yoktur (13). Ancak hastada rezeksiyona bağlı kısa bağırsak, inek sütü proteini alerjisi veya kolestaz varlığında özel formülaların yeri olabilir. Yine MCT (orta zincirli yağ

asidi) ağırlıklı formulaları da rutin olarak önermeye gerek yoktur. Bunlar ancak ko-
lestaz varlığında yararlı olurlar.

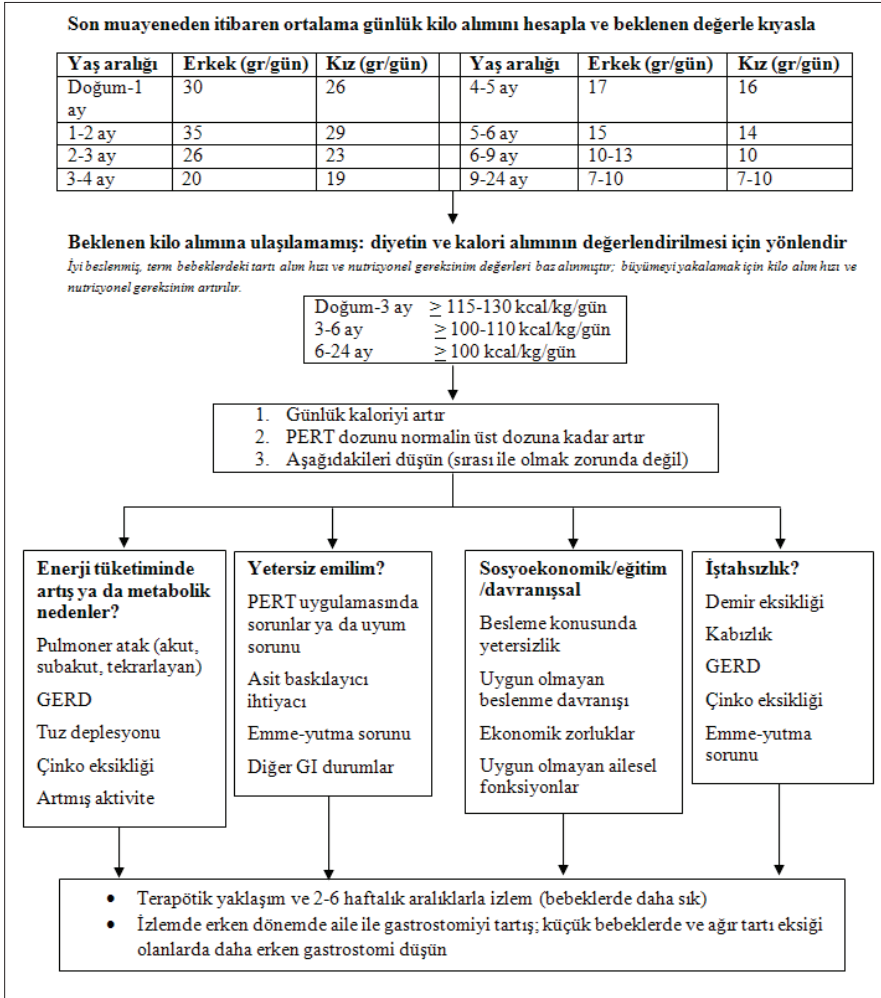
- Sütten kesme döneminde verilen gıdalar enerji yoğun olmalıdır. Süt ve süt ürünleri tam yağlı verilmelidir.
- Çocuğun almak istemediği yeni besinler en az birkaç gün arayla tekrar tekrar sunulmalıdır. Beslenme sırasında gürültü, ışık ve diğer oyun/eğlence faktörleri olmalı, anne çocuk bağı iyi kurulmalıdır. Çocuk büyüdükçe sağlıklı yaşlılarına göre yemek zamanı daha uzun olmaya eğilimlidir. Ancak yemek zamanını kısıtlamak (örneğin 15 dakika) ve aralarda ara öğünler vermek kalori alımını artırabilir (7).
- Yiyeceklerle yeterli kaloriyi alamayan ya da ağırlık kaybı gözlenen vakalarda oral beslenme ekleri(oral beslenme ekleri-OBE) verilebilir. Bunları verirken dikkat edilecek nokta, bu ürünlerin asıl yemeğin yerine geçmemesidir. Ayrıca fazladan enerji verilmesinin KF'e bağlı diyabet gelişmesini uyarabileceği unutulmamalıdır. Son yapılan bir derlemede orta dercede malnütrisyonu olan KF hastalarında OBE verilmesinin antropometrik ölçümler veya hastalık seyri üzerine diyet danışımı ve davranışsal önerilere göre ek bir avantajı olmadığı bildirilmiştir (14). Eğer çocuk günlük alması gereken enerjiyi normal besinlerle karşılamakta zorluk çekiyorsa ve ağırlık kazanımı azalmışsa malnütrisyon gelişmeden başlanması daha yerinde olur. Çocuğun yaşına uygun OBE ürünleri seçilmeli ve bunların çocuğun tüm makro ve mikro besin ögesi gereksinimini karşılamadığı bilinmelidir (Tablo 4, Şekil 3).

Tablo 4. KF'li bebeklerde beslenme ve pankreatik enzim replasman tedavi önerileri

İki yaş altındaki bütün bebeklerde, pankreatik fonksiyonların fekal elastaz 1 testi ile değerlendirilmesi önerilir.
İki yaş altındaki bütün bebeklerde, aşağıdaki durumlarda pankreas enzim replasman tedavisinin (PERT) başlanması önerilir: <ul style="list-style-type: none"> • Pankreas yetmezliği ile ilişkili 2 mutasyonu olan tüm bebekler • Fekal elastaz düzeyi<200 mcg/gr ya da pankreas yetmezliğine dair açık kanıtları olan bebekler • Şüpheli götürmez malabsorpsiyon bulgu ve semptomları olup test sonuçları beklenen bebekler
İki yaş altındaki bebeklerde, pankreas yetmezliği ile ilişkili olmayan 1 ya da 2 mutasyonu olan bebeklerde aşağıdaki durumlar dışında PERT başlanmasını önermemektedir. <ul style="list-style-type: none"> • Yağ malabsorpsiyonunu gösteren pankreas fonksiyon testi sonucu • Şüpheli götürmez malabsorpsiyon bulgu ve semptomları olup test sonuçları beklenen bebekler
İki yaş altı bebeklerde, PERT tedavisinin öğün başına 2000-5000 Ü (lipaz ünitesi) ile başlanması, dozun öğün başına 2500 Ü/kg ve toplamda 10000 Ü/kg /gün'ü geçmemesi önerilir.
Tüm yaş gruplarında olduğu gibi, iki yaş altı bebeklerde de jenerik (tescilli olmayan) preparatların kullanılmaması önerilir. Mide asitinden korumalı preparatlar tercih edilir.
İki yaş altı bebeklerde, ilk besin olarak anne sütü önerilir.
İki yaş altı formula ile beslenen bebeklerde, standart formulaların (hidrolize olmayan) kullanılması önerilir.
İki yaş altı bebeklerde, kilo kaybı ya da kilo alım azlığı var ise kaloriden zengin besinlerin tüketimi önerilir.

İki yaş altı bebeklerde, pozitif beslenme davranışının cesaretlendirilmesi önerilir.
Büyüme geriliği olan 1-12 yaş çocuklarda, kilo alımını sağlamak için yoğun beslenme danışması ve davranışsal tedavi önerilir.
İki yaş altı bebeklerde, A, D, E ve K vitaminlerinin önerilen dozlarda verilmesi önerilir.
İki yaş altı bebeklerde, yağda eriyen vitamin düzeylerinin tedavi başlangıcından 2 ay sonra ve sonra yıllık olarak ölçülmesi önerilir. Düzeyler düşük ise daha sık ölçüm yapılabilir.
Yeterli kalori alımı ve PERT'e karşın büyüme geriliği olan iki yaş altı bebeklerde, çinko desteği önerilir (1 mg/kg/gün, bölünmüş dozlarda, 6 ay).
İki yaş altı bebeklerde, tani anında 1/8 tatlı kaşığı, 6 aydan itibaren ¼ tatlı kaşığı tuz desteği önerilir.
İki yaş altı bebeklerde linoleik asit desteğine ilişkin kanıtlar yetersizdir.
İki yaş altı bebeklerde dokozahegzaenik desteğine ilişkin kanıtlar yetersizdir.

Şekil 3. Kilo kaybı ya da yetersiz tartı alımı olan bebeklerin değerlendirilmesi



Elektrolit ve mineraller

- **Sodyum:** KF'li bebekler ter yoluyla fazla miktarda sodyum kaybederler. Anne sütü ve formulalar sağlıklı bebekler için yeterli oranda sodyum içermesine karşın KF'li bebeklerin ihtiyacı olan sodyumu karşılayamayabilir. Süt ve formüla dışı bebek besinleri ise genellikle tuz içermezler, bu nedenle büyük süt çocuklarında sodyum alımı yetersiz olabilir. Terle aşırı sodyum kaybı nedeniyle KF'li bebekler metabolik alkalozla giden hiponatremik, hipokloremik dehidratasyonla karşı karşıyadır. Bu durumda hiç semptom olmayabilir ya da iştahsızlık, büyüme geriliği, ateş, huzursuzluk ve halsizlik tablosu ile karşımıza çıkabilir. Sağlıklı bebeklerde yaşamın ilk 6 ayında günlük sodyum ihtiyacı 5 meq, 7-12 aylık bebeklerde 16 meq kadardır. Bu değerler KF'li bebekler için yetersiz olabilir. Özellikle sıcak iklimler, yüksek çevre ısısı (sıcak evler, aşırı giydirme gibi) gibi durumlarda ek sodyum gereksinimi ortaya çıkar. Kusma ve ishali olan bebekler idame dozdan daha fazla sodyuma gereksinim duyar. KF'li bebeklere ek sodyum desteği verilmelidir (7). Başlangıçta günde 1/8 tatlı kaşığı (12.5mEq) sofr tuzu yeterlidir. Bebek büyüdükçe bu oran artırılır ve ¼ tatlı kaşığı (25 mEq) verilir, ancak verilen miktar 4 mEq/kg/gün'ü geçmemelidir (Tablo 4). Burada dikkat edilmesi gereken nokta ülkemizde kaşık standardı olmadığından kullanılacak kaşığın ne kadar NaCl aldığı (1 gram sofr tuzu yaklaşık 17 mEq Na ve Cl içerir) saptanmalıdır. Sodyum klorür solüsyonları ticari olarak mevcuttur ve daha doğru doz hesabı yapılabilir (Serum Sale %20 ampul, 10 ml'lik ampuller halinde, her bir ml'si 3.4mEqNaCl içerir, kg'a 1 ml olacak şekilde verilebilir. İzlemede aralıklı elektrolit kontrolleri yapılmalıdır).
- **Çinko:** Yenidoğan tarama programı dahilinde tanı alan ve pankreatik enzim replasman (yerine koyma) tedavisi (PERT) kullanmayan bebeklerin yağ atılımı ile fekal çinko kayıpları vardır. PERT ile çinko emilimi düzeltilmektedir. Plazma düzeyleri çinko eksikliğini göstermede yeterli değildir. Bu nedenle düzeylerinin takibi önerilmez. Ancak uygun kalori alımı ve PERT'e rağmen kilo alamayan hastalara 6 ay boyunca 1 mg/kg/gün (elemental çinko) destek önerilir (7) (Tablo 4).

Diğer antioksidanlar ve yağ asitleri

- Akciğer hasarını önlemede yenidoğan dönemi kritiktir. Bu nedenle selenyum, koenzim Q gibi antioksidanların kullanımı gündeme gelmiştir. KF'li hastalarda koenzim Q ve beta karoten seviyeleri düşük bulunmuş, destek tedavisi düzeyleri normale getirmekle beraber klinik yarar gösterilememiştir. KF'li hastalarda esansiyel yağ asidi eksikliği gözlenebilir. Destek tedavisi ile eksiklikler giderilebilir. Esansiyel yağ asitlerinden zengin formula daha iyi kilo alımı ve boy uzaması sağlayabilmektedir. Linoleik asitten zengin sıvı yağ desteği ek kalori sağlayabilir, ancak küçük bebeklerde aspirasyon riski vardır. Ayrıca teorik olarak araşidonik asit yolu üzerinden inflamatuvar mediyatörlerin artmasına neden olabilir. Diğer yandan omega-3 yağ asidi olan dokozaheksaenoik asit (DHA) araşidonik asit yolu ile metabolize olmaz ve bu nedenle DHA desteğinin inflamasyonu azaltabileceği öne sürülmüştür. Ancak şu anda bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır (7).

Vitaminler

- KF'li çocuklarda semptomatik vitamin A ve E eksiklikleri bildirilmiştir. Yeni tanı almış bebeklerde yağda eriyen vitaminlerden bir ya da daha fazlasının eksikliği vardır. Bazı gruplar daha risklidir; örneğin tanı anında homozigot delta-F508 mutasyonu olanlar, tanı anında hipotalbüminemisi ve artmış alkalen fosfataz düzeyi olanlar. Düşük vitamin E düzeylerinin bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkisi vardır. KF'li çocuklar önerilen dozlarda yağda eriyen vitamin A, E, D ve K almalı, bunun yanında yaşlarına uygun suda eriyen vitaminler ile desteklenmelidir (Tablo 5). Kan düzeyleri normal olan bebek ve çocuklarda klinik bir endikasyon olmadıkça düzeylerin yıllık olarak kontrol edilmesi yeterlidir (7).

- Uygun vitamin desteği almayan hastalarda düşük vitamin K düzeyleri gözlenebilir. Günümüzdeki bazı vitamin preparatları yeterli miktarda vitamin K içermektedir. Protrombin zamanı ağır K vitamini eksikliğinde uzar. PIVKA (**P**rotein **I**nduced in **V**itamin **K**Absence) daha duyarlıdır, ancak yenidoğan dönemi dışındaki ilk 2 yaş bebeklerde standart değerler yoktur (7).
- Biyokimyasal değerlendirmeler (elektrolitler, asit-baz durumu, kan şekeri, tam kan sayımı, total protein-albümin, demir ve diğer mineral/eser element düzeyleri, yağda eriyen vitamin düzeyleri ve koagülasyon parametreleri) belirli aralıklarla veya gerekli görüldüğünde yapılmalıdır.
- Kemik sağlığı değerlendirilmesi için 8-10 yaşından sonra DEXA (dual-enerji X-ray absorpsiyometri) ile kemik mineral dansitesi ölçümü yapılmalıdır (4,7).

Tablo 5. Yağda eriyen vitaminler için önerilen günlük dozlar

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	5.000-10.000	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 yoktur, toksisite açısından dikkatli olunmalıdır,

1.5.2. Pankreatik yetmezlik değerlendirmesi ve enzim replasman (yerine koyma) tedavisi

- Pankreas yetmezliği olan tüm hastalarda PERT başlanmalıdır. Hastaların doğum anında yarısında ve 1 yaşına kadar %85-90'ında pankreas yetersizliği vardır.
- Pankreatik yetmezlik durumunu değerlendiren dolaylı yöntemlerden 3 günlük dışkıda yağ ölçümü ile yağ emilim oranını hesaplamak altın standart olmakla birlikte gerek aile, gerek laboratuvar için işlem zordur. Yağ emilim oranı ilk 6 ayda fizyolojik olarak yetersizdir ve \geq %85 olması yeterlidir. Sonrasında yağ emilim oranı \geq %93 olmalıdır (7). Diyetle orta zincirli triglisrerid (MCT) varsa yağ emilim oranı normal çıkabileceğinden laboratuvar uyarılmalı ve pankreas yetmezliği başka bir yöntemler değerlendirilmelidir.
- Pankreatik yetmezlik değerlendirmesi için en pratik ve yaygın olarak kullanılan yöntem dışkıda pankreatik elastaz-1 düzeyinin ölçümüdür. Fekal pankreatik elastaz-1 düzeyi ilk 2 haftada erişkin düzeyine ulaşır. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Normal düzeyi >200 μ g/gram dışkıdır. Pankreas yetmezliği saptanmayan hastalarda daha sonra gelişebilecek pankreas yetmezliği açısından yılda bir kez fekal elastaz-1 ile izlenmelidirler. İshal ya da kilo kaybı olan hastalarda bu ölçümler daha sık yapılabilir (7,8,15). Fekal elastaz düzeyi enzim tedavisinden etkilenmez, fakat enzim tedavisininin yeterliliğini de göstermez.
- Hastanın pankreas yetmezliğinin olup olmadığının saptanması ve enzim tedavisininin yeterliliği konusunda yardımcı bir yöntem de dışkı kimotripsin düzeyi ölçümüdür (16). Tedavi altında düşük düzeyleri yetersiz doz/uyumsuzluğu gösterirken çok yüksek değerler aşırı dozu gösterir. Yaygın olarak kullanılan bir test değildir. Düşük enzim dozu ve enzim kullanımının uygun/yeterli olup olmadığı yağ absorpsiyon oranı tayini ile yapılabilir.

- Pankreatik yetmezliği olan hastalarda beslenmenin temelini PERT oluşturur. Ticari olarak bulunan her pankreatik enzim preparatı bu amaçla kullanılamaz. Bu amaçla, enzimlerin pH-duyarlı mikrokürecikler içinde olduğu ürünler kullanılır. Mikrokürecikler pH>5,5-6 olmadıkça açılmazlar. Böylelikle enzimin midede açılması ve inaktivasyonu önlenir (2,17). 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. PERT ile %85-95 oranında yağ emilimi sağlamak mümkündür (1,5,7,18).
- Pankreatik yetmezlik ile ilişkili iki mutasyonu olan çocuklara, fekal elastazı<200 µg/g dışkı veya yağ emilim oranı <%85 (<6 ay bebeklerde) veya <%93 (>6 ay çocuklarda) olan çocuklara PERT başlanmalıdır. Belirgin malabsorpsiyon belirti ve bulguları olan çocuklara test sonuçları çıkıncaya kadar PERT başlanmalıdır.
- Başlangıçta enzim dozu her beslenme öncesinde bebeklerde 250-500 ünitelipaz/kg veya 2.000-5.000 ünite lipaz/öğün (genel olarak 120 mL anne sütü/mama hesaplanmıştır), daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde 500-1.000 ünitelipaz/kg/öğün olarak başlanır. Daha sonra doz alınan yanıtı göre (dışkının görünümü, dışkılama sayısı, ağırlık kazanımı gibi) artırılabilir.
- PERT dozu 2.500 ünite lipaz/kg/öğünveya 10.000 ünite lipaz/kg/günü veya 4.000 ünite lipaz/gram yağ geçmemelidir. Bu dozun üzerinde enzim kullanımının ek yararı olmadığı gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Üst sınırı aşmamak kaydıyla yüksek dozlar düşük dozlara göre daha iyi kilo alımı sağlarlar.
- Enzim olarak jenerik preparatlar yerine bu amaçla geliştirilmiş ve kullanılmış, bilinen ticari ürünler kullanılmalıdır. Preparatın cinsi (firma, üretim tarihi, vs), kişisel farklılıklar (mide asiditesi, mide boşalma hızı, vs) etkinliğini etkilemektedir
- Mikrokürecikler bebeklerde az miktarda su/mama/anne sütü/veya meyve püresi ile karıştırılıp verilir. Karıştırılacak besinin pH değeri <5,5 olmalıdır; yoğurt, elma püresi, meyve suyu bu amaçla kullanılabilir. Küçük çocuklarda kapsül içeriği verilirken yemeğin üzerine serpilmemeli veya yemekle karıştırılmamalıdır. Mümkün olan en kısa zamanda (3-4 yaşlarında) kapsülün bütün olarak yutulması öğretilmelidir.
- Mikroküreciklerin bağırsakta çözünen yapılarının bozulmaması için ezilmemeleri, çiğnenmemeleri gereklidir.
- Enzimler beslenmenin başında ve yiyeceklerle karıştırılmadan alınmalıdır. Uzun süreceği düşünölen yemeklerde dozun yarısı başlangıçta yarısı yemek ortasında alınabilir.
- Çocuklarda yağ içeren ara öğünlerde, ana öğünlerde verilen dozun yarısı verilebilir. Hiç yağ içermeyen ara öğünlerde enzim alınmasına gerek yoktur.
- Orta zincirli yağların emilimi için de, daha az miktarda da olsa, enzim gereklidir. Öğünlerin yağ içerikleri deneyimli bir diyetisyenle değerlendirilmelidir.
- Enzim dozları kişiseldir, yanıt kestirilemez ve her hastada ayrı değerlendirilmelidir.
- Pankreas enzim eksikliği olan bebeklerin anne sütü veya mama alırken de pankreas enzim tedavilerini almaları gerekir.
- PERT tedavisinin ciddi bir yan etkisi yoktur. Ağızda çiğnenirse ağızda acı tad olabilir. Beslenme sonrası bebeklerde ağızda enzim parçacıklarının kalıp kalmadığı araştırılmalıdır. Kalan parçacıklar ağızda ülserlere neden olabilir. Aşırı dozda alınan enzim perianal irritasyona ve uzun süreli yüksek dozda enzim kullanımı ise fibrozan kolonopati gibi komplikasyonlara yol açabilir. Diğer enzim yan etkileri ise hipo/hiperglisemi, epigastrik ağrı, anormal bağırsak hareketleri/dışkılama, gaz, bulantı,

kusma, öksürük, baş dönmesi, boğaz ağrısı, alerji (döküntü, dudaklarda şişme) ve serum ürik asit düzeyinde artmadır (5,18).

- Verilebilecek maksimum doz ile istenen emilim düzeyi elde edilemiyorsa (klinik olarak yeterli ağırlık kazanımı olmaması, kilo kaybı, malabsorpsiyon belirti ve bulguları, iştah iyi olmasına rağmen kilo alamama gibi) bunun nedenleri araştırılmalıdır (2,3,6,8,16,17). Enzimin doğru alınıp alınmadığı sorgulanmalı, uygun bir yöntemle (mikroskopi, steatokrit) yağ emilimi kontrol edilmeli, deneyimli bir diyetisyenle diyet tartışılmalı ve enzim dozunun yiyeceklerin yağ içerikleriyle orantılı olup olmadığı kontrol edilmeli, preparatların son kullanma tarihleri kontrol edilmeli, gerekirse farklı bir preparat denenmelidir. Enzim ve besinlerin mideden boşalma zamanlarının aynı olmaması bir neden olabilir. Yani, besin ve enzim duodenumda aynı zamanda bulunmayabilir. Duodenum pH değeri enzim aktivasyonu için yeterli olmayabilir. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda duodenal pH'yı yükseltmek için proton pompası inhibitörleri veya H2 reseptör blokörleri verilebilir (2,17). Taurin desteği de bazı hastalarda emilimi artırabilir. Akciğer hastalığı/kronik enflamasyona bağlı hiperkatabolizma, kusma, gastroparezi, glikozüri (kistik fibrozise bağlı diyabet), psikolojik nedenler de değerlendirilmelidir. Ayrıca hastalarda KF dışında bir hastalığın (çölyak, enflamatuvar bağırsak hastalığı, protein intoleransı ve paraziter hastalıklar gibi) da olabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar (Bölüm 1.5)

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;10:348-354.
3. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2006;20:531-546.
4. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246-59.
5. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51-75.
6. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:273-285.
7. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S73-S93
8. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *J CystFibr* 2014;13:S23-S42.
9. Haller W, Ledder O, Lewindon P, Couper RT, Gaskin KJ, Oliver M. Cysticfibrosis: An updateforclinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1344-1355.
10. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr* 2000;19:387-394.
11. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832-839.
12. Strandvik B. Care of patients with cystic fibrosis: Treatment, screening and clinical outcome. *Ann Nestlé [Engl]* 2006;64:131-140.

13. Ellis L, Kalnins D, Corey M, et al. Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized, comparative study. *J Pediatr* 1998;132:270–276.
14. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 3;11:CD000406.
15. Ledder O, Haller W, Couper RT, Lewindon P, Oliver M. Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 2: Hepatobiliary and pancreatic manifestations. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1954-1962.
16. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:35-49.
17. 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;106:1181-1186.
18. Munck A, Duhamel JF, Lamireau T, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. *J Cyst-Fibros* 2009;8:14-18.

1.6. Solunum sistemine yönelik izlem ve tedaviler

1.6.1. Solunum yolu temizliği: Postürel drenaj ve solunum fizyoterapisi

- Rutin solunum yolu temizliği KF'li hastalarda solunum tedavisinin en önemli komponentlerinden biridir ve solunum fizyoterapisi uygulanan hastalarda akciğer hastalığının daha iyi seyrettiği saptanmıştır.
- Yenidoğan taraması ile KF tanısı almış asemptomatik bebeklerde göğüs fizyoterapisinin hemen başlanıp başlanmaması konusunda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar olmaması nedeniyle çalışmalar devam etmektedir (1)
- Bu konuda iki görüş vardır, ilki tanı konar konmaz asemptomatik hastaya göğüs fizyoterapisi başlanması, ikinci ve daha yeni görüş ise tanı konduktan sonra ailenin fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı ve fizyoterapist ile görüşmesi, egzersiz ve fizyoterapi eğitimi almasıdır. Bu görüşe göre hastanın tanıdan hemen sonra egzersiz programına alınması ve akciğer semptomları başladığı zaman düzenli göğüs fizyoterapisine başlanması önerilir (2-4).
- Ülkemizde de Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri kistik fibrozis rehberlerinde olduğu gibi fizyoterapinin erken dönemde KF tedavi rutinleri içine eklenmesi önerilmektedir. Bu uygulama fizyoterapinin aile ve çocuk tarafından kabul görmesinin sağlanması açısından faydalıdır
- Kronik hastalıklarda tedaviye uyumsuzluk %50'lere kadar çıkmaktadır. Özellikle zaman alan ve anında yararlı etkisi görünmeyen ve yaşam tarzını sınırlayan tedavilere uyum oranının daha da az olduğu bilinmektedir (5-7). Bu nedenle KF hastalarına uygulanan fizyoterapi hastanın yaşı, tercihi ve hastalığının ağırlığına göre seçilmeli ve zaman içinde hastanın ihtiyacına göre bir yöntemden diğerine geçiş yapılmalıdır.
- Tablo 6'da kistik fibrozis tanısı alan asemptomatik süt çocuklarında göğüs fizyoterapisi için izlenecek yol gösterilmiştir.
- Süt çocuklarında önerilen fizyoterapi yöntemleri modifiye postürel drenaj ve perküsyon, infant PEP, jimnastik topu ile birlikte veya tek başına asiste otojenik drenajdır.
- İki yaş üzerinde ise üfleme oyunları, baloncuk yapma, baloncuk PEP ile hasta solunum egzersizlerine hazırlanır (8).

Tablo 6. Kistik fibrozis tanısı alan hastalarda göğüs fizyoterapisi için izlenecek yol

1.	KF tanısı kesinleşen her hasta fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı ve fizyoterapist yönlendirilmelidir.
2.	Fizyoterapi merkezi her hasta için kolay ulaşılabilir olmalıdır.
3.	Her hastaya fizyoterapi eğitimi KF konusunda deneyimli fizyoterapist tarafından verilmelidir.
4.	Fizyoterapist hastayı düzenli olarak değerlendirmelidir.
5.	Göğüs fizyoterapisi; fizyoterapist ve aile arasında açık ve dürüst ve esnek olmalıdır.
6.	KF’te egzersiz yapmanın yararlı etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Tanı anından itibaren aile çocuğun hareket ve egzersiz yapması konusunda bilgilendirilmeli ve egzersiz programına alınmalıdır.
7.	Bebek asemptomatik olsa dahi her aileye ve hastaya uygun olan fizyoterapi yöntemi öğretilmelidir ve düzenli olarak yapılmalıdır.
8.	KF merkezi tarafından aileye çocuğun solunum bulgularını değerlendirme eğitimi verilmelidir.
9.	Aileler göğüs fizyoterapisi tedavisi konusunda danışma ve destek alabilmeleri için KF fizyoterapistine iş saatleri içinde telefon ile ulaşabilmelidirler.
10.	Efektif fizyoterapi uygulayamayan aileler daha yakından takip edilmeli ve hastaya özgü fizyoterapi rejimleri oluşturulmalıdır.

Postüral drenaj ve perküsyon:

- Postüral drenaj hastaya çeşitli pozisyonlar vererek yerçekimi etkisiyle tıkanmış olan solunum yollarındaki sekresyonların uzaklaştırılması anlamına gelir. Pozisyonlar trakeobronşiyal yolların anatomisine uygun olarak seçilir ve akciğerlerin belirli alanlarındaki sekresyonların uzaklaştırılması sağlanır. Sekresyonların bronşiyollerden bronşlara ve trakeaya doğru ilerlemesi sağlanır.
- Postüral drenaj 12 farklı pozisyonda uygulanabilir. Genellikle olumlu gelişme elde edebilmek için, hastanın her bir postüral drenaj pozisyonunda en az 3-5 dakika kalması önerilmektedir (9).
- Çocuk hastalarda postüral drenaj ve perküsyon uygulanması sırasında hastaya baş aşağı pozisyon verilmesinin gastroesofajeal reflüyü arttırabileceği, bronkopazma ve kalp ritminde değişikliklere yol açabileceği bu nedenle tercih edilmemesi gerektiğini ileri süren çalışmalar vardır (10). Bu nedenle süt çocuklarında baş aşağı pozisyonun uygulanmadığı modifiye postüral drenajın günde 2 kez minimum 20-40 dakika süre ile yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte yakın zamanda bir çalışmada baş aşağı pozisyonun KF tanılı süt çocuklarında reflüyü arttırmadığı gösterilmiştir (11).
- Perküsyon; parmaklar birleşik ve avuç içleri hafif çukur olacak şekilde sırtta ritmik olarak vurularak uygulanır. Bu sırada el ve göğüs duvarı arasındaki havanın oluşturduğu kaba titreşimler gevşeyen sekresyonların hareketlenmesine yardımcı olur (12).

Fiziksel egzersiz

- KF bakım ve tedavisinde fiziksel egzersiz de en az tıbbi tedaviler kadar önemlidir (13). Fiziksel egzersiz ventilasyon dağılımını ve solunum paternini düzenler, ekspi-

ratuar akımı ve mukosilyer klirensi artırır (Tablo 7) (14). Birçok merkez doğumdan itibaren günlük egzersiz programına başlanmasını önermektedir.

- Egzersiz programı için yüzme, süt çocuğu masajı, bebek jimnastiği ve müzik sınıfları önerilmektedir. Aile kendi yaşam tarzına uygun bir egzersiz programını günlük rutine dahil etmeli gerekli zamanlarda göğüs fizyoterapisi ile kombine etmelidir.
- Ebeveynlerin çocuklar için rol model olması nedeniyle yenidoğan taraması ile KF tanısı konulan hastaların aileleri aktif yaşamın önemi konusunda bilgilendirilmeli ve ailece keyifli bir ortamda spor yapmaya yönlendirilmelidir. Bu hastaların tedavi sürecinde ailelerin fizyoterapi eğitimi devam etmeli ve hastanın yaşı ve ihtiyaçlarına göre yeniden şekillendirilmelidir. Fizyoterapistlerin aileler dışında okul öğretmenleri ve spor antrenörlerine de KF konusunda eğitim vermeleri önerilir.

Tablo 7. KF'te egzersizin faydaları

<ul style="list-style-type: none"> • Fiziksel fonksiyonu artırır • Kardiyovasküler performansı artırır • Kas gücünü artırır • Mukosilyer klirensi artırır • Sıvı elektrolit dengesini iyileştirir • Kemik mineral dansitesini iyileştirir • Yaşam kalitesini artırır • Akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü yavaşlatma potansiyeli vardır • KF ilişkili diyabet üzerine pozitif etki potansiyeli vardır

1.6.2. Enfeksiyon kontrolü, izlemi ve tedavisi

- Son yıllarda KF patojen epidemiyolojisinin daha karmaşık hale gelmesi ve hastadan hastaya geçişlerin gösterilmesiyle birlikte, KF hastalarında enfeksiyon kontrolü önemli bir konu haline gelmiştir. Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, ve Pseudomonas aeruginosa hala en sık görülen patojenler olmakla birlikte, Burkholderia cepacia kompleks, Stenotrophomonas maltophilia, Alcaligenes xylosoxidans, Aspergillus suşları, tüberküloz dışı mikobakteri ve solunum sistemi virüsleri KF hastalarında görülebilmektedir (15).
- KF merkezlerinde çalışanların yanısıra hastalar da tanı aldıkları andan itibaren enfeksiyon kontrolü konusunda bilgilendirilmeli ve bu bilgiler belli aralıklarla gözden geçirilmelidir.
- KF'a özgü enfeksiyon kontrolü; genel önlemler, el temizliği, kullanılan tıbbi cihazların bakımı ve hastadan hastaya bulaşa yönelik önlemler olarak dört alt başlıkta incelenebilir.

Genel önlemler

- Kan, vücut sıvıları, solunum yolu salgıları, mukozal yüzeyler ve bütünlüğü bozulmuş deri bulaşabilecek mikroorganizmalar için kaynak oluşturabilir. Hastadan hastaya ve hastadan sağlık çalışanına bulaşı önlemek için, hasta ile ilgilenen sağlık çalışanları el temizliği ve dezenfeksiyonuna özen göstermeli, eldiven, önlük ve maske gibi fiziksel bariyerler kullanmalıdır (16). Hastane içerisinde kullanılan hastanın kullandığı malzemeler ve tıbbi cihazlar için de tüm hastalara uygulanan standart dezenfeksiyon yöntemleri eksiksiz uygulanmalıdır.

El temizliği

- Enfeksiyon bulaşmasını engellemede sağlık personeli, hasta ve hasta ailelerinin el temizliğine dikkat etmesi gerekmektedir. Hasta ve hastanın kullandığı cihazlarla temastan sonra eller yıkanmalıdır. Alkol bazlı el temizleme solüsyonları, su ve sabunla ve antimikrobiyal sabunla yıkamaya kıyasla bakteri bulaşını daha fazla engellediği için tercih edilmelidir (17).

Solunum yolu tedavisinde kullanılan tıbbi cihazların bakımı

- KF hastalarının kullandığı nebulizatör setleri bakteri ile kontamine olarak, hastanede diğer hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilir (16).
- Kullanılan ilaçlar tercihen tek seferlik olmalıdır, eğer sıvı ilave edilmesi gerekirse veya cihazın için temizlenirken steril su kullanılmalıdır (16).
- Evde kullanılan nebulizerlerin iyi temizlenmemesi bakteriyel patojenle (örneğin P. aeruginosa) kontamine olmasına yolaçabilir (18).
- Yenidoğan taraması ile tanı alan çocuklarda nebulize ilaç kullanımının erken P.aeruginosa kolonizasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Kullanımlar arasında nebulizasyon setlerinin temizlenip kurutulmasının B.cepacia kompleks ile enfeksiyon riskini azalttığı bildirilmiştir (20).
- Kardeşlerin aynı tıbbi cihazları kullanması birinden diğerine patojen bakteri geçişine yol açmaktadır (21). Bu nedenlerle evde kullanılan tıbbi aletler (nebulizatör setleri, trakeostomi tüpleri vb) önce su ve sabun kullanılarak organik ve inorganik kirlerinden temizlenmeli ve Tablo 8’de belirtilen yöntemlerden biri ile sterilize edilmelidir (16).
- KF merkezlerinin uygun temizleme ve sterilizasyon metodu seçerek aileleri eğitmesi ve aralıklı olarak bu eğitimin tekrarlanması önerilir (22).

Hastadan hastaya bulaşa yönelik önlemler

- KF’de yaşam süresinin uzaması ile birlikte KF kliniklerinde büyük çocuklar ve erişkin yaş grubunda hastaların sayıları da artmaktadır. Solunum yolları farklı patojenlerle kolonize olan bu hastaların birbirlerine enfeksiyon bulaştırma riski yüksektir (23).
- Yenidoğan tarama programı ile tanı alan KF’li bebeklerin kalabalık poliklinik ortamlarında diğer hastalar ile karşılaşmalarının P.aeruginosa ile erken enfekte olma açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (19).
- Yeni tanı alan bebeklerin, en azından ailelere yeterli korunma eğitimleri verilene kadar, diğer KF hastaları ile karşılaşmayacakları poliklinik ortamlarında görülmeleri önerilmektedir (22).

Tablo 8: Solunum yolu tedavisinde kullanılan tıbbi cihazların evde etkin dezenfeksiyon yöntemleri (cihaz üreticilerin önerileri doğrultusunda) (16)

Dezenfeksiyon Yöntemi	Önerilen süre
Aşağıdaki solüsyonlarda birinde bekletme	
1:50 oranında seyreltilmiş %5.25-6.15 sodyum hipoklorit (çamaşır suyu)	3 dk
%70-90 etil veya izopropil alkol	5 dk
%3 hidrojen peroksit	30 dk

Veya	
Suda kaynatma	5 dk
Veya	
Bulaşık makinesinde yıkama	30 dk >70°C'de
Veya	
Mikrodalga fırın kullanımı	5 dk

1.6.3. Viral enfeksiyonlardan korunma ve aşılama

- Yenidoğan tarama programı ile KF tanısı almış olan tüm bebeklere Sağlık Bakanlığının aşı takvimi eksiksiz olarak ve zamanında bağlı buldukları aile hekimi tarafından uygulanmalıdır. Bu durum çocukların 2 yaşına kadar genel sağlık durumlarının izlenmesini de sağlayacaktır.
- 6 aylıktan büyük çocuklara her yıl sonbaharın ilk aylarında grip aşısı uygulanması önerilir (24). İlk yıl bir ay arayla iki doz, takip eden yıllarda yılda tek doz şeklinde ve intramüsküler olarak uygulanması önerilen grip aşısı aile hekimi tarafından yapılabilir. Ailenin diğer bireylerine de yıllık grip aşısı yapılmalıdır. Hastayı izleyen KF merkezinin aşılamaları kontrol etmesi ve ilgili aile hekimi ile bağlantı kurarak eksikleri tamamlaması uygun olacaktır.
- Respiratuvar sinsitiyal virüsün (RSV) KF tanılı çocukların solunum yollarına olumsuz etkileri olabilmektedir (25). Monoklonal bir antikör olan palivizumab ile RSV'ye karşı pasif immünizasyonun, kronik akciğer hastalığı olan iki yaşından küçük çocuklarda hastane yatışını anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir (26). KF tanılı süt çocuklarında palivizumab kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. 2000-2004 yılları arasında palivizumab uygulanan 19548 yüksek riskli yenidoğan içerisinde 91 KF tanılı hastanın hiçbirinde RSV nedeniyle hastane yatışı olmadığı bildirilmiştir (27). Amerikan Pediatri Akademisi, yenidoğan tarama programı ile tanı alan KF'li çocuklarda rutin palivizumab profilaksisi önermemekle birlikte, ilk yıl için kronik akciğer hastalığı ve/veya beslenme yetersizliği olan KF tanılı bebekler ile ikinci yıl ağır akciğer hastalığı bulguları olan (alt solunum yolu alevlenmesi nedeniyle hastane yatışı veya akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografide kronik değişiklikler) ve kiloları <10 persentil olan hastalarda kullanılabileceği tavsiyesinde bulunmaktadır (28). Palivizumab bir sezonda 5 kez aylık olarak intramüsküler olarak uygulanır (26).
- Son yıllarda, çok sayıda Pseudomonas aeruginosa antijenine karşı aşı geliştirilmiş ve bazıları faz I-III klinik çalışmalarda kullanılmıştır, ancak etkin bir aşı kullanıma sunulmamıştır (29).

1.6.4. Bakteriyel enfeksiyonların erken tanınması, izlemi ve yönetimi

- Yapılan çalışmalarda, KF'de akciğer hastalığının erken yaşta başladığı solunum fonksiyon testleri, akciğer grafileri, BT ve bronkoalveolar lavaj bulguları ile gösterilmiştir (30,31). Akciğer hastalığının önlenmesi KF bakımındaki en önemli hedefdir.
- Solunum yollarındaki mikroorganizmaların rutin olarak değerlendirilmesi KF takibinin bir parçasıdır. Süt çocukları balgam çıkartamadıkları için kültür örneği orofarengeal sürüntü ya da nazofarengeal aspirat şeklinde alınır. Yapılan çalışmalar, indüklenmiş balgam ile bakteri varlığının balgam kültür sonuçları ile benzer olduğunu ve bronkoalveolar lavajın üstün olmadığını göstermiştir. Pozitif orofarengeal sürüntü kültür sonuçlarının alt solunum yollarındaki patojen varlığını kesin olarak göstermez, ancak negatif kültür sonuçları alt solunum yolu enfeksiyonlarının dışlanmasında yardımcıdır (32, 33).

- Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı'nın olası mikroorganizmaların erken tespiti için önerisi, tanı aldıktan sonraki ilk poliklinik başvurusunda ve ardından her 3 ayda bir kontroller sırasında orafarengal sürüntü ya da nazofarengal kültür alınması şeklindedir. Solunum yollarına ait bulguların varlığında ise kültürler daha sık aralıklarla yapılmalıdır. Bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj ise sadece standart tedaviye cevap alınamayan hastalara yapılmalıdır (22, 34).
- Psödomonas antikor seviyeleri erken dönemde solunum yolu enfeksiyonunu tespit edebilir, ancak bu konu ile ilgili veriler yetersiz olup tanıda önerilmemektedir (35).

Staphylococcus aureus

- Küçük çocuklar sıklıkla psödomonasdan önce stafilokok ile enfekte olurlar. Hafif enfeksiyonlar oral antibiyotikler ile 2-4 hafta tedavi edilir. Oral antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan hastalarda intavenöz tedavi gerekebilir. Metisiline dirençli S.aureus (MRSA) enfeksiyonlarında vankomisin, teikoplanin ya da linezolid kullanılır.
- Stafilokok enfeksiyonlarına karşı profilaktik antibiyotik kullanımı stafilokok sıklığını azaltmak ile birlikte; akciğer fonksiyonları, beslenme, hastaneye yatış sıklığı ya da kullanılan antibiyotik sıklığında bir değişikliğe neden olmamıştır (36). İngiltere'de yenidoğan taraması KF tanısı alan hastalara 3 yaşına kadar flukloksasilin ile anti-stafilokokal profilaksi önerilmektedir (37). Ancak, stafilokoklara karşı profilaktik antibiyotik kullanımının psödomonas enfeksiyonu için risk oluşturduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (38). Profilaktik antibiyotik tedavilerinin yararı konusunda yeterli kanıt olmaması nedeni ile semptomu olmayan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (39, 40).
- Yeni stafilokok enfeksiyonu tespit edilen hastalar, 2-4 hafta anti-stafilokokal antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Taşıyıcılığı azaltmak için MRSA üreyen hastalarda antibiyotik tedavisinin yanında burunlarına %2'lik mupirosin pomat uygulaması ve cildin antiseptik solüsyonlar ile yıkanması önerilir (37). Tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo-9'da sunulmuştur.

Tablo 9. S.aureus Eradikasyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları

Parenteral	
Sefazolin	120 mg/kg, 3 dozda
Vankomisin	40 mg/kg, 2-4 dozda
Teikoplanin	10 mg/kg (maksimum 400 mg) 12 saat ara ile 3 doz (yükleme dozu), ardından 10 mg/kg, tek doz
Linezolid	<12 yaş: 10 mg/kg (maksimum 600 mg), 3 dozda ≥12 yaş: 600 mg, 2 dozda
Oral	
Amoksisilin -klavulanik asit	50-100 mg/kg, 2 dozda
Fusidik asit	<1 yaş: 15 mg/kg 1-5 yaş: 250 mg 6-12 yaş: 500 mg >12 yaş: 750 mg 3 dozda
Rifampisin	10 mg/kg, 2 dozda (maksimum 600 mg)
Klindamisin	20-40 mg/kg, 2-4 dozda

Pseudomonas aeruginosa

- Yenidoğan tarama testi ile tanı alan hastalarda daha düşük oranda kronik psödomonas enfeksiyonlarına rastlanıldığını bildiren çalışmalar olduğu gibi, yenidoğan taraması ile tanı almış hastaların klinik tanı alan hastalara oranla daha erken yaşta psödomonas ile kolonize olduklarını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır ve bu da poliklinikte bekleme sırasında oluşabilecek çapraz enfeksiyona bağlanmaktadır (41,42). Tarama pozitif olan süt çocukları hastane ortamı ile erken karşılaşma nedeni ile risk altında olduğundan çapraz enfeksiyonları önleyici tedbirlerin alınması bu riski azaltacaktır.
- Kronik kolonizasyonu önlemek için yeni kazanılmış psödomonas enfeksiyonunun erken dönemde eradikasyonu KF'de tedavinin önemli bir parçasıdır. *Pseudomonas aeruginosa* ile erken karşılaşmanın uzun dönemde akciğer hastalığı ve yaşam süresi üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (43).
- Tekrarlanan kültürlerinde psödomonas üremesi olmayan yaşlıları ile karşılaştırıldığında, psödomonas üremesi olan KF'li süt çocuklarında daha fazla öksürük şikayeti, düşük akciğer grafi skorları ve yüksek immünglobulin düzeyleri gösterilmiştir (44).
- Akciğer hastalığının hızlı ilerleyebilme riski ve daha büyük yaşlardaki KF'li hastalarda yapılan çalışmalara dayanarak süt çocuklarında semptom olsun ya da olmasın *Pseudomonas aeruginosa*'nın ilk üremesinde eradikasyon tedavisine başlanmalıdır (45).
- Erken eradikasyon tedavisinde direnç gelişimini önleyebilmek için kombine antibiyotik tedavisi kullanılmalıdır.
- ELITE (Early Inhaled Tobramycin for Eradication) çalışmasında ilk psödomonas enfeksiyonu olan hastalarda inhale tobramisin'in 28 gün ve 56 gün uygulaması karşılaştırılmış; tedaviden bir ay sonra hastaların sırasıyla %93 ve %92'sinde psödomonas enfeksiyonuna rastlanmamıştır (46).
- EPIC (Early Pseudomonas Infection Control) çalışmasında ise 28 günlük inhale tobramisin ile birlikte verilen 14 günlük siprofloksasin tedavisi ile plasebo karşılaştırılmış, siprofloksasin eklenen ve eklenmeyen grup arasında hastaneye başvuru, egzersiz hızları ve akciğer fonksiyonları üzerinde bir fark bulunmamıştır (47).
- Yeni yayınlanan bir çalışmada ise 28 gün inhale tobramisin ile 3 ay inhale kolistin + oral siprofloksasin tedavileri karşılaştırılmış, eradikasyon oranları sırasıyla %80 ve %90 bulunmuştur (48). Hiçbir çalışmada eradikasyonda %100 başarı elde edilememiştir.
- Eradikasyon tedavisinde kullanılan protokoller ülkeden ülkeye farklılıklar göstermekle birlikte hangi tedavi rejiminin en ideal olduğu konusunda kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır.
- Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı tarafından 2014 yılında yayınlanan rehberde ilk psödomonas üremesinde 28 gün boyunca 300 mg, günde 2 kez inhale tobramisin tedavisi önerilmektedir (34).
- Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı tarafından tobramisin'in nebül formu için sadece 6 yaş üzeri hastalarda son 6 ay içinde alınan solunum yolu kültüründe (balgam veya bronkoalveolar lavaj) bir tane *P.aeruginosa* pozitif kültür sonucu ile onay verildiğinden, süt çocuklarında tobramisin'in kullanılması şu an için mümkün değildir.
- İlk psödomonas üremesi tespit edilen süt çocuğu KF'li bir hasta için kabul edilebilir pek çok tedavi rejimi olmakla birlikte, en sık tercih edilen 2-3 hafta süre ile intravenöz betalaktam+aminoglikozid (seftazidim, sefepim, sefoperazon, imipenem, merpoenem, piperasilin-tazobaktam ile birlikte amikasin ya da tobramisin) tedavisidir. Tedavi seçimi antibiyotik duyarlılığına göre yapılmalıdır.
- Amikasin kullanılan hastalarda renal yan etkileri açısından dikkatli olunmalı, bu amaçla ilk dozdan 23 saat sonra (2.dozdan önce) kan düzeyine bakılmalı ve aralıklı olarak renal fonksiyon testleri değerlendirilmelidir.

- Eradikasyon tedavisi sonrasında takiplerde hastalarda aylık kültür alınmalı ve 3 ay boyunca amikasin ya da gentamisin nebül olarak kullanılmalıdır.
- Tedavide kullanılan ilaçların dozları Tablo-10'da verilmiştir.

Tablo 10.Paeruginosa Eradikasyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları

Parenteral	
Seftazidim	50 mg/kg, 3 dozda (maksimum 9 gr/gün)
Meropenem	20-40 mg/kg, 3 dozda (maksimum 6 gr/gün)
Piperasilin-tazobaktam	90 mg/kg, 4 dozda (maksimum 18 gr/gün)
Tobramisin	10 mg/kg, tek dozda (maksimum 660 mg/gün)
Amikasin	30 mg/kg, tek dozda (maksimum 1,5 gr/gün)
Oral	
Siprofloksasin	<1 ay: 15 mg/kg ≥1 ay: 20 mg/kg 2 dozda (maksimum 1500 mg/gün)
İnhale	
Amikasin (IV formu)	6-12 yaş: 250 mg >12 yaş: 500 mg 2 dozda
Gentamisin (IV formu)	<2 yaş: 20 mg 2-8 yaş:40 mg >8 yaş: 80 mg 2 dozda
Kolistin (IV formu)	1-2 milyon ünite, 2 dozda
Tobramisin (nebül)	300 mg, 2 dozda

1.6.5. Solunum hastalıklarının izlemi

- **Nabız oksimetresi:** Solunum sisteminin değerlendirilmesinde erken tanıda kullanılması için yeterli kanıt yoktur. Buna rağmen non-invaziv bir yöntem olduğu için rutin nabız oksimetresi ölçümü yapılması faydalıdır. Hastanın semptomatik olduğu dönemlerde de nabız oksimetresi önerilmektedir (22, 35, 49, 50).
- **Akciğer grafisi:** Kistik fibrozis hastalarında akciğer grafisi yıllık rutinlerde ve klinik kötüleşme olduğunda çekilmektedir. Radyolojik olarak erken dönemde sadece havalanma artışı ve peribronşiyal kalınlaşmalar görülür, bronşiektazi gibi komplikasyonlar ileri dönemlerde rastlanır. Taramada saptanan hastalara ilk 3-6 ayda başlangıç akciğer grafisi çekilmesi önerilmektedir. Daha sonraki takiplerinde ataklar dışında ilk 2 yılda bir kez daha akciğer grafisi önerilir. Takipte yıllık akciğer grafileri çekilebilir. Hastanın solunum semptomları olduğunda veya arttığında grafi çekilerek bazal grafiye göre artış varsa atak tedavisi planlanmalıdır (22, 35, 49, 50).

- **Akciğer BT:** İlk bir yaşta rutin BT çekilmesi için yeterince kanıt yoktur. Taramada saptanan hastalar erken dönemde olduğu için rutin BT önerilmez. Bu hastalara takip edildikleri KF merkezinde gerekirse BT çekilmelidir. Radyasyon riskinden dolayı BT'den mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Hastalara yeterli tedavi verilmesine rağmen düzelme olmazsa BT çekilmesi düşünülebilir (22,35,49,50).
- **İnfant SFT:** Spirometri yapabilen hastalarda (5 yaş) her 3 ayda bir ziyarette rutin SFT yapılmalıdır. Rutin yapılabilen testler ATS/ERS kriterlerine göre uygulanmalı ve bronkodilatör öncesi ve sonrası değerlendirme yapılmalıdır. Ancak taramada pozitif saptanan hastaların yaşı küçük olacağından spirometri hastalığı izlemede kullanılamaz. Ancak ileri merkezlerde yapılabilen infant solunum fonksiyon testleri bu hastalara uygulanabilir. Bu da rutin takip için değil ancak bilimsel araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Hastaların solunum durumunu izlemede yardımcı bir yöntem olarak düşünülebilir (22, 35, 49, 50).

1.6.6. Diğer solunum yolu tedavileri

1.6.6.1. Dornaz alfa

- Dornaz alfa KF'li hastaların balgamında nötrofillerden ortaya çıkan DNA'yı parçalayarak balgamın kıvamını azaltır ve atılımını kolaylaştırır. KF'li hastalarda etkinliği kanıtlanmış mukusu parçalayan tek ajandır. Dornaz alfa kullanımı KF'li hastalarda hastalığın şiddetinden bağımsız olarak akciğer fonksiyon testlerinde iyileşmeye ve enfektif ataklarda azalmaya yol açmaktadır. Çalışmalar dornaz alfa kullanımı ile KF'li hastalarda FEV1'de %5-8 lik bir iyileşmeyi göstermektedir (51).
- Dornaz alfa ayrıca akciğer fonksiyon testlerindeki azalmayı yavaşlatır. Bu etki tedavi kesildiğinde ortadan kalkar bu neden ile uzun süreli tedavi esastır. N asetil sistein gibi diğer mukolitiklerin KF'li hastalarda etkinliği gösterilmemiştir (52,53).
- **Dornaz alfa başlama endikasyonları nelerdir?**
 1. Dornaz alfa tedavisinin SFT ne olursa olsun 6 yaşına gelen tüm hastalara başlanması önerilmektedir.
 2. Okul öncesi dönemde ise solunum semptomları olan hastalarda başlanabilir.
 3. Akciğer grafisinde persistan ya da fokal değişiklikleri olan hastalara da Dornaz alfa başlanması önerilir. Böyle hastalarda Dornaz alfa bronkoskopi yapılarak doğrudan lezyonun olduğu bölgeye verilebilir (54).
- **Dornaz alfa dozu nedir:** Dornaz alfa 2.5 mg (Pulmozyme®) günlük olarak kullanılır. İlacın uygun nebulizasyon cihazı ile verilmesi gerekmektedir. Dornaz alfa Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, customized Respigard/Pulmo-Aide veya Acorn II/Pulmo-Aide,Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy veya Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 veya MobilAire veya Porta-Neb gibi tekrar kullanılabilir jet nebulizör/kompresör sistemleri ile birlikte kullanılabilir. Dornaz alfa tamponlanmamış sulu bir çözeltidir ve nebulizör maskesi içinde başka ilaç veya çözeltilerle karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir.
- İlacın raf ömrü 24 aydır, 2-8 derece arasındaki sıcaklıklarda, buzdolabında saklanması gerekmektedir.
- Dornaz alfa ilk kez başlandığında bronkoskonstriksiyon açısından test yapılmasına gerek yoktur (54).
- **Dornaz alfa ne zaman verilmelidir?** Dornaz alfa tedavisinin geleneksel olarak fizyoterapiden 30-60 dk önce verilmesi önerilir. Ancak çalışmalar tedavinin fizyoterapi öncesi veya sonrasında verilmesi arasında önemli bir fark olmadığını gös-

termektedir. Solunum fonksiyon testleri iyi korunmuş olan çocuklarda fizyoterapi-den önce verilmesi küçük solunum yolları fonksiyonları açısından daha iyi olabilir. Dornaz alfa tedavisinin zamanlaması günün hangi saatinde solunum fizyoterapisini etkin bir şekilde yapabildiğine göre hastanın tercihine bırakılabilir (55).

- Dornaz alfa yan etkileri: Dornaz alfa çok güvenilir bir ilaçtır. Yan etkiler çok nadirdir ve hafiftir. Bazı hastalarda ses kabalaşması ve döküntü görülebilir. Hemoptizisi ve pnömotoraksı olan hastalarda ilacın kesilmesine gerek yoktur (54,56).

1.6.6.2. Hiperosmolar ajanlar (Hipertonik salin ve mannitol)

- KF'li hastalarda solunum yollarındaki sekresyonlar dehidrate ve yapışkandır. Hipertonik salin (HS) ve mannitol bu sekresyonların hidrasyonunu arttıran ve daha akışkan hale gelerek atılmalarını kolaylaştıran ozmotik ajanlardır. Mekanizmaları sekresyonların içindeki DNA'yı parçalayan dornaz alfadan farklıdır. Bu neden ile de hiperosmolar ajanlar ile dornaz alfanın birbirinin yerine kullanılması önerilmemektedir (57).
- KF'li hastalarda SFT'de iyileşme ve atakları azaltmak ve en fazla yararı sağlayabilmek için balgamın akışkanlığını arttıran (dornaz alfa) ve HS ya da mannitol gibi hiperosmolar bir ajanın kombine olarak kullanılması uygundur (58).
- Kombinasyon tedavilerinin mukosilyer klirens üzerine etkilerini inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmak ile birlikte mannitol tedavisinin dornaz alfa almakta olan hastalarda SFT'ni iyileştirmede daha iyi olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (59, 60).

% 7'lik hipertonik salin

- Hipertonik tuz inhalasyonu KF'li hastalarda solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu artırarak sekresyonların atılımını kolaylaştırır (61).
- KF'li hastalarda %7'lik HS inhalasyonunun (günde iki kez 4 ml) solunum sistemi egzezbasyonlarını azalttığını ve solunum fonksiyon testlerini ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini gösteren çalışmalar vardır (62, 63).
- KF tedavi rehberleri orta ve ağır derecede akciğer hastalığı olan 6 yaşından büyük hastalarda SFT'yi iyileştirmek ve enfektif atakları azaltmak için HS kullanımını önermektedir. HS inflamasyonda ve bakteriyel enfeksiyonlarda kötüleşmeye yol açmaz (56).
- HS bronkoskonstrüksiyona yol açabilir; bu neden ile öncesinde mutlaka bronkodilatör verilmelidir. İlk doz öncesi ve sonrasında spirometri yapılması önerilmektedir. HS fizyoterapiden hemen önce verilmelidir. (Dornaz alfa ise geleneksel olarak fizyoterapiden 30-60 dk önce verilir). Bazı vakalarda HS inhalasyonu, fizyoterapi ile kombine edilebilir, bu durumda akciğerlerdeki toplam ilaç depozisyonu azaltmakla birlikte, ilacın periferik depozisyonu artar (54).
- Eğer hasta HS inhalasyonunu tolere etmekte sıkıntı yaşar ise konsantrasyon azaltılabilir. Ülkemizde kullanıma hazır HS bulunmaktadır. % 7'lik HS karışım olarak ta hazırlanabilir (3 cc serum saleye 6,5 cc izotonik eklenirse 9,5 cc % 7'lik solüsyon elde edilir).
- %7'lik konsantrasyonlardan daha hipertonik solüsyonların verilmesi mukosilyer klirensi daha fazla arttırmaz, bu neden ile daha yüksek konsantrasyonların verilmesi önerilmez (54).
- ISIS çalışması 6 yaşın altındaki çocuklara 48 hafta süre ile HS inhalasyonu verilmesinin egzezbasyonları azaltmadığını göstermiştir (64).

- KF'li hastalarda mukosilyer klirensi arttırmak için kullanılan birinci seçenek ilaç dornaz alfadır. Yoğun sekresyonları olan hastalarda ataklar sırasında ya da uzun süreli tedavide HS tedavisi dornaz alfa tedavisi ile kombine edilebilir. Zaten çok sayıda ilaç kullanılan hastalarda nebulizasyon ile ek bir ilaç verilmesi hastaların tedaviye uyumunu azaltabilir. Bu neden ile HS kullanımı hasta bazında dikkat ile değerlendirilmeli, özellikle Dornaz alfa tedavisine rağmen enfektif atakları olan > 6 yaş hastalarda hem akut atak tedavisi hem de rutin tedavide düşünülmalıdır (35).

Mannitol

- İnhale kuru toz mannitol ozmotik bir ajandır ve KF'li hastalarda solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu ve öksürüğü artırarak mukosilyer klirensi artırır. KF'li erişkin ve 6 yaşından büyük çocuklarda yapılan az sayıda çalışma mannitol tedavisinin solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiğini göstermiştir (65, 66).
- İrritan bir ajan olduğu için öncesinde bronkodilatör tedavi ve ilacın yeni başladığı hastalarda tolere edilip edilmediğinin hastanede gözlem altında izlenmesi uygun olacaktır (66).

1.6.6.3. Kistik fibrozisli hastalarda solunum yolu inflamasyonu tedavisi

- İnflamasyon KF'li hastalarda akciğer hastalığının önemli bir komponentidir. Antiinflatuar tedavi seçenekleri oral, inhale steroidler ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlardır. KF'li hastalardaki solunum yollarındaki inflamasyon nötrofiliktir ve sistemik ya da inhale olarak kullanılan inhale kortikosteroidlerin kanıtlanmış etkisi yoktur (54).

KF'li hastalarda oral steroidlerin kullanımı

- KF'li hastalarda oral steroidler alerjik bronkopulmoner aspergillozisi ya da şiddetli bronkospazmı (küçük solunum yolu hastalığı) olan hastalarda kullanılabilir. Şiddetli bronkospazm için 2mg/kg sabahları tok karnına verilir ve hastanın cevabına göre doz mümkün olduğu kadar kısa sürede azaltılır. Şiddetli vakalarda ve oral prednizolonu tolere edemeyen/ uyumu olmayan hastalarda intravenöz metilprednizolon 10-15 mg/kg/ gün (Max 1gm) 3 gün süre ile verilebilir.
- Kortikosteroidlerin potansiyel yan etkileri monitörize edilmelidir. Oral steroid tedavisi ile glukoz intoleransı ya da KF ilişkili diyabet tetiklenebilir. Hastalarda poliüri ve poldipsinin dikkatle izlenmesi önemlidir ve idrar glukoz takibi yapılmalıdır. Steroidler ile ilgili diğer problemler büyüme yetersizliği, hipertansiyon, daha nadir olarak oral kandidiyazis, katarakt, osteoporoz ve Cushing sendromudur (54).
- Sonuç olarak Astımı ya da ABPA'i olmayan KF'li hastalarda akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmek, yaşam kalitesini arttırmak ya da enfektif atakları azaltmak için oral steroidlerin kronik kullanımı önerilmemektedir (56)

KF'li hastalarda inhale kortikosteroid kullanımı

- KF'li hastalarda inhale kortikosteroidler (İKS) bronkodilatatör gerektiren semptomatik wheezingi olan özellikle atopik olan hastalarda kullanılabilir. İdeal olarak bronkodilatör cevap dökümente edilmelidir. İKS kullanılması gerekli olan hastalarda düşük ya da orta dozlarda Budezonid ya da Flutikazon propionate (<400 mcg/day budesonide, <200 mcg/day fluticasone) tercih edilir. İKS'in asemptomatik bir KF'li hastada antiinflatuar bir ilaç olarak kullanılmasının etkinliği gösterilmemiştir ve endike değildir (54)
- İKS kullanımı ile nontüberküloz mikobakteriler (NTM) arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. İKS alan bir KF'li hasta klinikte görüldüğünde İKS dozu mümkün olduğunda azaltılmalı hatta kesilmelidir.

- KF'li ve İKS profilaksisine rağmen “wheezing”i devam eden çocuklarda uzun etkili B2 agonist başlanabilir. (Günde iki kez salmeterol 25-50 mcg ya da formoterol 6-12 mcg). Uzun etkili B2 agonistler İKS ile birlikte kullanılır, asla tek başlarına kullanılmazlar (54,67).
- **Sonuç olarak** Astımı ya da ABPA’i olmayan KF’li hastalarda akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmek, yaşam kalitesini arttırmak ya da enfektif atakları azaltmak için inhale kortikosteroidlerin kullanılması önerilmemektedir (56).

Nonsteroid-anti inflamatuvar ilaçlar

- Nonsteroid antiinflamatuvar (ibuprofen) ilaçların kullanımının 6-17 yaşlarındaki KF’li hastalarda akciğer hastalığının progresyonunu yavaşlatabileceğini destekleyen çalışmalar vardır. Onsekiz yaşından büyük hastalarda bu ilaçların kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. KF tedavi rehberlerinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar 6-18 yaşları arasındaki hastalara önerilir (68, 69).
- Ibuprofenin nötrofil migrasyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar düşük ilaç düzeylerinin nötrofil migrasyonunu arttırabileceğini desteklemektedir. Ibuprofen tedavisindeki en önemli nokta 50-100 mg/ml ilaç düzeyinin sağlanmasıdır (70).
- **Sonuç olarak** nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar 6-18 yaşları arasındaki KF’li hastalarda akciğer hastalığının progresyonunu önleyebileceği için dikkatli bir ilaç düzeyi monitorizasyonu ile önerilmektedir (56).

Uzun dönem azitromisin kullanımı

- KF’li hastalarda azitromisin kullanımı için iki sebep vardır (54):
 - 1-Konvansiyonel antibiyotik olarak özellikle Mikoplazma ve Klamidy enfeksiyonları düşünüldüğünde kullanılır,
 - 2-Etki mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte uzun dönem antiinflamatuar ajan olarak kullanılır.
- Uzun dönem kullanımda çalışmalarda FEV1’de ortalama % 5.5’luk bir artış, ve oral antibiyotik kullanımında azalma gösterilmiştir. 2007 rehberleri Azitromisin tedavisinin balgam kültürlerinde P. aeruginosa üreyen hastalarda kullanılmasını önermekte idi (71). Son yıllarda yapılan çalışmalar P.aeruginosa üremeyen hastalarda da azitromisin tedavisinin SFT ve ataklar üzerine orta derecede bir fayda sağlayabileceği ve kullanılabilirliği önerilmektedir (56,72).
- Sonuç olarak azitromisin tedavisinin kronik P. aeruginosa enfeksiyonu olan ve olmayan hastalarda etkin olduğu düşünülmektedir
- **Azitromisin nasıl kullanılmalıdır?** Azitromisin 40 kg ve altında 250 mg günde bir kez, 40 kg üstünde ise 500 mg günde bir kez haftada üç gün olarak verilebilir.
- **Azitromisin tedavisine yanıtın değerlendirilmesi:** Azitromisin tedavisi alan hastalarda etkinin başlaması yavaştır (en az iki ay); minimum 4 ay tercihen 6 aylık bir tedavi denemesi sonrasında yanıtın değerlendirilmesi uygundur (54).
- **Azitromisin yan etkileri:** Teorik olarak karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) anormallikler ve geri dönüşümlü kulak çınlaması görülebilir. KCFT başka bir nedenle kan alındığında (yıllık rutinler için) kontrol edilebilir. Azitromisin kullanımı tanı almamış NTM enfeksiyonu olan hastalarda direnç gelişimine neden olabilir ki bu durum NTM tedavisini komplike hale getirebilir. Bu nedenle KF’li hastalar azitromisin başlanmadan önce ve 6-12 ay ara ile NTM açısından taranmalı ve NTM enfeksiyonu saptanan hastalarda azitromisin ile monoterapi yapılmamalıdır (56).

- **Sonuç olarak** solunum yolu kültürlerinde *P.aeruginosa* saptanan 6 yaş ve üzerindeki KF'li hastalarda azitromisin tedavisinin uzun süreli kullanımı akciğer fonksiyon testlerini iyileştirir ve enfektif atakları azaltır ve kullanılması önerilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, *P.aeruginosa* üremeyen hastalarda da azitromisin tedavisinin SFT ve ataklar üzerine orta derecede bir fayda sağlayabileceği ve bu neden ile kullanılabilceği önerilmektedir (56).

Kaynaklar (Bölüm 1.6)

1. Prasad SA, Main E, Dodd ME. Finding Consensus on the Physiotherapy Management of Asymptomatic Infants With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2008; 43: 236–244.
2. Prasad A, Main E, Dodd ME. Finding consensus on the physiotherapy management of asymptomatic infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 236–244.
3. Goss CH. Airway Clearance in Cystic Fibrosis. *Respir Care* 2003; 48: 20–21.
4. Prasad A, Main E. Routine airway clearance in asymptomatic infants and babies with cystic with cystic fibrosis in the UK: obligatory or obsolete? *Phys Ther* 2006; 11: 11–20.
5. Finney JW, Hook RJ, Friman PC, Rapoff MA, Christophersen ER. The overestimation of adherence to pediatric medical regimens. *Child Health Care* 1993; 22: 297–304.
6. Czajkowski DR, Koocher GP. Medical compliance and coping with cystic fibrosis. *J Child Psychol Psychiatry* 1987; 28: 311–319.
7. Bryon M. Adherence to treatment in children. In: Myers L, Midence K, editors. *Adherence to treatment in medical conditions*. Oxford: Harwood; 1996. pp. 161–189.
8. Van Ginderdeuren F, Malfroot A, Verdonk J, Vanlaethem S, Vandenplas Y. Influence of assisted autogenic drainage (AAD) and AAD combined with boun-cing on gastro-oesophageal reflux (GOR) in infants under the age of 5 months. *J Cyst Fibros* 2003; 2 (Suppl 1): A251.
9. Dodd ME, Prasad SA. Physiotherapy management of cystic fibrosis. *Chronic Respir Dis* 2005; 2: 139-149.
10. 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: 208-213.
11. Doumit M, Krishnan U, Faffe A, belessis Y. Acid and non-acid reflux during physiotherapy in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47 (2): 119-124.
12. Oberwaldner B. Physiotherapy for airway clearance in peadiatrics. *Eur Respir J* 2000; 15: 196-204.
13. ACPCF. Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis: Clinical Guidelines for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis: recommendations of a working group. www.cftrustorguk Cystic Fibrosis Trust. 2010.
14. Bradley J, Moran F. Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. CD002768
15. 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 (5 Suppl): S6-52.
16. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17 (1): 57-71.
17. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: S3–40.
18. Pitchford KC, Corey M, Highsmith AK et al. *Pseudomonas* species contamination of cystic fibrosis patients' home inhalation equipment. *J Pediatr* 1987; 111: 212–216.

19. Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM et al. Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 81–88.
20. Walsh NM, Casano AA, Manangan LP, Sinkowitz-Cochran RL, Jarvis WR. Risk factors for *Burkholderia cepacia* complex colonization and infection among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002;141:512–517.
21. Tablan OC, Chorba TL, Schidlow DV et al. *Pseudomonas cepacia* colonization in patients with cystic fibrosis: risk factors and clinical outcome. *J Pediatr* 1985; 107: 382–387.
22. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155: S73-93.
23. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 138: 699–704.
24. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 77–81.
25. 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.
26. Venkatesh MP, Weisman LE. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in infants: an update. *Expert Rev Vaccine* 2006; 5: 261–268.
27. Speer ME, Fernandes CJ, Boron M, Groothuis JR. Use of Palivizumab for prevention of hospitalization as a result of respiratory syncytial virus in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 559-561.
28. Committee on infectious diseases and bronchiolitis guidelines committee RSV Policy Statement -Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* 2014;134 (2): 415-420.
29. Sharma A, Krause A, Worgall S. Recent developments for *Pseudomonas* vaccines *Hum Vaccin* 2011; 7 (10): 999-1011.
30. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1238-1244.
31. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, L, et al. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 230-240.
32. Zemanick ET, Wagner BILIM DALI, Robertson CE, et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple sampling methods. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 4 (epub of print).
33. Jain K, Wainwright C, Smyth AR. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009530.
34. Mogayzel PJ Jr, ET Naureckas, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1640-1650.
35. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW; European Cystic Fibrosis Society (ECFS), Neonatal Screening Working Group. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2010 ; 9 (5): 323-329.
36. Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD001912.
37. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust; third edition, 2009.
38. 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.

39. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis* 2014; 13: S23–S42.
40. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680–689.
41. Dankert-Roelse JE, Mérelle ME. Newborn screening for CF: publish edevidence from Europe. *J Pediatrics* 2005; 147: S15–20.
42. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 1;168:1100–1108.
43. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 138: 699–704.
44. Abman SH, Ogle JW, Harbeck RJ, Butler-Simon N, Hammond KB, Accurso FJ. Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. *J Pediatr* 1991; 119: 211–27.
45. Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Gibson RL, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* treatment failure is associated with exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 125–134.
46. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010; 65: 286–291.
47. Treggiari MM, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, et al. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study. *Contemp Clin Trials* 2009; 30: 256–268.
48. Proesman M, Vermeulen F, Boulanger L, et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 29–34.
49. Ersöz Doğru D., Arikaşifoğlu A, Arıkan H. ve ark. Türk toraks derneği kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. İstanbul: Aves, 2011: 1-140.
50. ECFS Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cystic Fibrosis* 2014: S23-42.
51. Jones AP, Wallis CE. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (3).
52. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 545–553.
53. Nash E, Stephenson A, Ratjen F, Tullis E. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (1). CD007168.
54. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2014 www.rbht.nhs.uk/childrencf
55. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013
56. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680–689.
57. Heijerman H, Westerman E, Conway S, et al. Consensus Working Group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 295–315.
58. Bilton D, Stanford G. The expanding armamentarium of drugs to aid sputum clearance: how should they be used to optimize care? *Curr Opin Pulm Med* 2014, 20: 601–606.
59. Bilton D, Bellon G, Charlton B, et al. CF301 and CF302 Investigators. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 12: 367–376.
60. Bilton D, Robinson P, Cooper P, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38: 1071–1080.

61. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006;354 (3): 241-250.
62. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (2).
63. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 229-240.
64. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L et al. ISIS Study Group. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Jun 6;307(21):2269-2277.
65. Bilton D, Robinson P, Cooper P, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38: 1071–1080.
66. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185: 645–652.
67. Kelly HW1, Sternberg AL, Lescher R et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012 6;367 (10): 904-912.
68. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr* 2007; 151: 249–254.
69. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001505.
70. Konstan MW, Krenicky JE, Finney MR, Kirchner HL, Hilliard KA, Hilliard JB, Davis PB, Hoppel CL. Effect of ibuprofen on neutrophil migration in vivo in cystic fibrosis and healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 1086–1091.
71. 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* 2007; 176: 957–969.
72. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1707–1715.

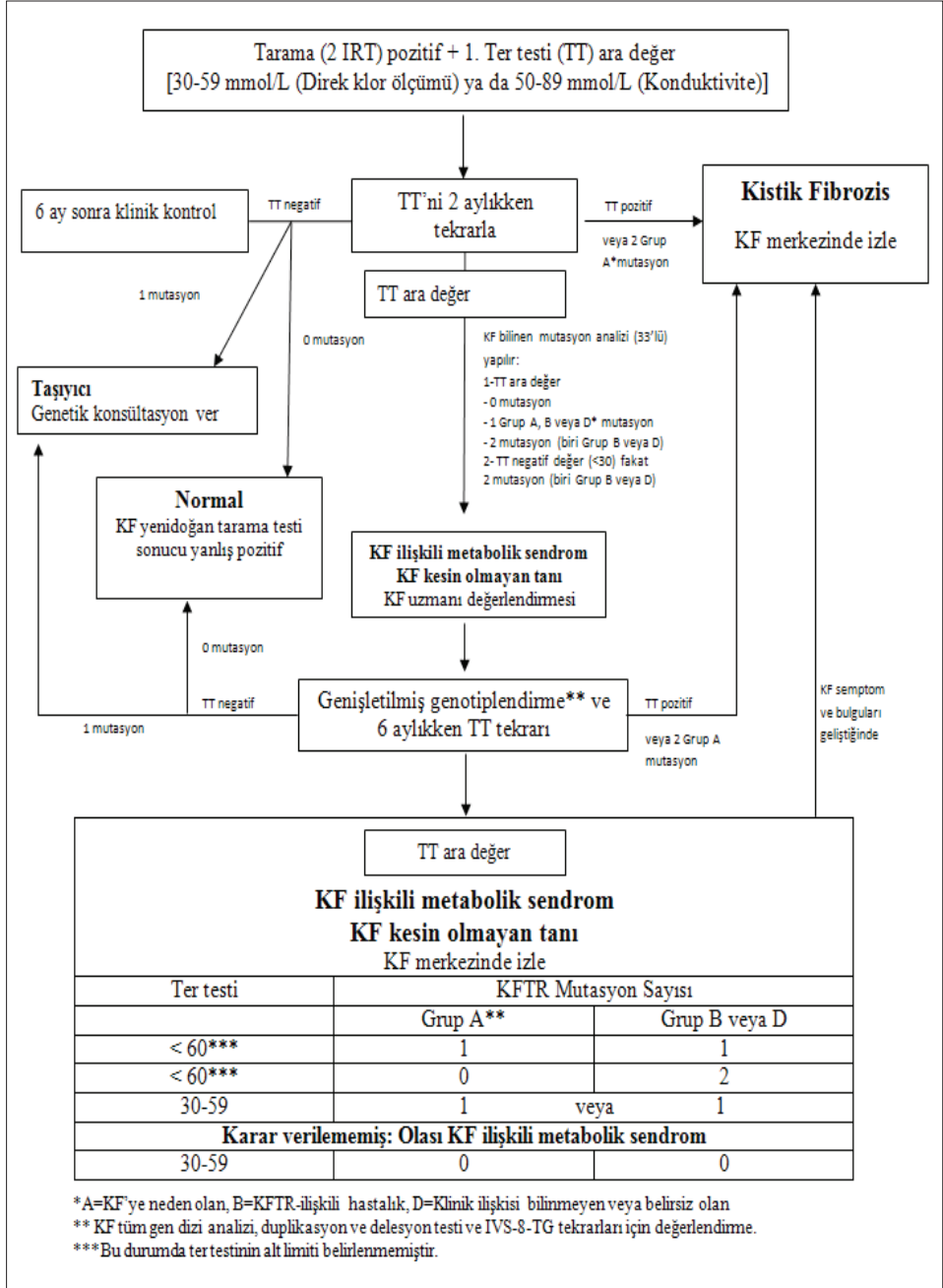
BÖLÜM 2.

TARAMA TESTİ POZİTİF OLAN FAKAT KF TANISINI TAM KARŞILAMAYAN HASTALARIN YÖNETİMİ

2.1. Giriş: KFTR-ilişkili metabolik sendrom (CRMS)- Kistik Fibrozis kesin olmayan tanı (KFKOT)

- KF yenidoğan tarama testi ile hipertripsinojenemi saptanarak KF riski olan bebekler tanımlanır. Yenidoğan tarama testi pozitif olan bebeklerin terde klor değerleri yüksekse ya da KFTR geninde hastalığa neden olan 2 mutasyon saptanırsa KF tanısı alırlar. Ancak terde klor seviyeleri her zaman tanısal aralıkta olmayabilir ve her KFTR mutasyonu KF'ye neden olmayabilir (1).
- Terde klor değeri yüksek olmayan veya KF'ye neden olan 2 mutasyonu bulunmayan bebekler, doktoru ve aileyi tanısal bir ikileme düşürürler (Tablo 1, Şekil 1-2). Bu kategorideki daha büyük hastalar, bulgu ve semptomları geliştiğinde tanısal bir değerlendirmeden geçerler ve “atipik KF”, “non-klasik KF”, “KFTR-ilişkili bozukluklar”, “düşük riskli genotip” veya “hafif varyant KF” isimleriyle karakterize edilirler.
- Ancak KF yenidoğan taramaları ile saptanan bebeklerin semptomu yoktur. KF yenidoğan tarama programları ile belirlenen ancak KF tanısı tam olarak ekarte edilemeyen hastaları tanımlamak ve ailelere bu durumu anlatmak için “KFTR-ilişkili metabolik sendrom (CRMS)” veya “Kistik Fibrozis kesin olmayan tanı (KFKOT)” ismi kullanılmaktadır (2).
- Bu tanımlama:
 1. Bebeğin KF olduğu anlamına gelmez;
 2. KF ile ilişkisi kanıtlanmamış ya da belli olmayan mutasyonları ve KFTR-ilişkili bozukluklar ile ilişkili mutasyonları (3) (Tablo 11) olan hastaları kapsar;
 3. Uluslararası hastalık sınıflandırma kodu (ICD) ile belirlenebilir (ICD-9'da 277.9; belirtilmemiş metabolizma bozukluğu; ICD-10'da E88.9; Metabolik bozukluk, belirtilmemiş).

Şekil 2. İlk ter testi ara değer çıkan hastaların izlem şeması ve “KF ilişkili metabolik sendrom-KF kesin olmayan tanı” tanımlanması



Tablo 11. Klinik sonuçları ile ilişkili olarak bazı KFTR mutasyon örnekleri

Grup A	Grup A veya B olabilir	Grup B	Grup B veya C olabilir	Grup C	Grup D
KF-oluşturan		KFTR-ilişkili bozukluklar		“Bilinen klinik sonuçları yok”	“Anlamı bilinmiyor ya da belirsiz”
1078delT	711+3A>G	L997F	TG11-T5	2752-15G/C	Birçok “missense” mutasyon*
1677delTA	D1152H	M952I		875+40A/G	
1717-1G>A	D565G	R 6 6 8 C - G567A-D443Y		E528E	
1898+1G>A	L206W	R74W-D1270N		F508C	
2184delA	R117H-T5			I148T	
2184insA	R117H-T7			I506V	
2789+5G>A	R297Q			I521F	
3120+1G>A	TG12-T5			I807M	
3659delC	TG13-T5			M470V	
3849+10kbC>T				P1290P	
621+1G>T				R75Q	
711+1G>T				T854T	
A455E					
E822X					
F508del					
G542X					
G551D					
G85E					
I507del					
N1303K					
R1158X					
R1162X					
R334W					
R347P					
R553X					
R560T					
S549N					
TG13-T5					
W1282X					

Borowitz ve ark.larının(m) “Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the Management of Infants with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome during the First Two Years of Life and Beyond, The Journal of Pediatrics, Dec 2009.”dan uyarlanmıştır.*Subklinik moleküler sonuçları olan bazı sık görülen sekans (“missense”) varyantları (ör: M470V) aynı kromozom üzerinde birlikte dağılırarak daha güçlü, kümülatif bir fenotipik etki yapabilirler.

2.2. “CRMS-KFOT”

- KFTR-ilişkili bozuklukları olan daha büyük hastaların aksine, CRMS-KFKOT’lı bebekler, yenidoğan tarama testleri ile belirlendiklerinde semptomları yoktur. Vakaların çoğunda, yenidoğan tarama testleri ile hipertripsinojenemi saptanan bebeklere, akredite bir laboratuvarında 2-4 haftalıkken ter testi ve bazılarında da yenidoğan taramasının bir parçası olarak bazı KFTR mutasyon testleri yapılır.
- Başlangıç ter testi değerleri ara değerde çıkan bebeklere 2 aylık olduklarında ter testinin tekrarlanması önerilir. Bu test ile yine ara değer ter testi saptanabilir, ya da normal veya yüksek değerler saptanabilir (Tablo 1).
- Terde klor konsantrasyonları persistan olarak ara değerde seyreden bebeklere geniş kapsamlı KFTR DNA analizi yapılmalı, genetik danışma verilmeli ve bu bebekler, bir KF uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.
- Bu bebeklere ortalama 6 aylık olduklarında 3. bir ter testi yapılmalı ve aile hekimi ve bir KF klinisyeni tarafından izlenmelidir. İki ve 6. aylarda tekrarlanan ter testleri tanı ile ilgili ek bir bilgi sağlamayabilir. Bu durumda, Şekil 2’de gösterildiği gibi, detaylı değerlendirme sonrası hipertripsinojenemisi olan sağlıklı bebekler şu durumlarda CRMS-KFKOT tanısı alırlar:
- En az iki değerlendirmede terde klor konsantrasyonu ara değer olan ve 2’den az KF’ye neden olan KFTR mutasyonuna (Grup A, Tablo 1) sahip bebekler
- Terde klor konsantrasyonu normal olan ve sadece 1’i KF’ye neden olan (Grup A, Tablo 11) 2 KFTR mutasyonu olan bebekler
- CRMS-KFKOT tanısı alan bebekler yakın izlenmelidir. Çünkü bu bebeklerde KF-benzeri semptomların gelişme riski yüksektir ve bazı hastalar da izlemde semptom ve bulguların gelişmesi, hastalığa neden olan KFTR mutasyonları ile ilgili yeni bilgilerin varlığı ve terde klor konsantrasyonlarının değişmesi ile KF tanısı alabilirler.

2.3. KFKOT’nın Aileye Anlatılması ve Tartışılması

Ek 1. Aileye yönelik CRMS-KFKOT anlatımı (2)

Kistik Fibrozis kesin olmayan tanı;

- Çocuğunuz “Kistik Fibrozis kesin olmayan tanı (KFKOT)” teşhisi ile izlenmektedir. Bebeğimize yapılan Kistik fibrozis (KF) yenidoğan tarama testleri ara değer ile sonuçlanmıştır. Çocuğunuzda KF hastalığı yoktur; ancak birçok nedenle çocuğunuzun KF uzmanı olan bir doktor tarafından düzenli izlenmesi gerekmektedir.
- **KFKOT nedir?** Bir çocuğunuz KFKOT olduğunu, ter testi ya da genetik test ile ara değerleri olduğunda söyleriz. Genetik (kalıtsal) bir hastalık olan KF tanısını koymak için ter testi kullanılır. KF solunum yollarını ve sinüsleri, bağırsakları, bağırsaklarla bağlantılı pankreas gibi organları veya üreme sistemini tıkayan koyu mukusa neden olur. Çocuğunuz KF değil; ancak şu iki şeyden birinin olması çocuğunuzda KFKOT olduğunu gösteriyor:

- ✓ Çocuğunuzun terindeki tuz miktarı diğer çocuklardan daha yüksek, ancak çocuğunuzun KF olduğunu söyleyebilmemiz için yeterli değil. Bu nedenle çocuğunuzun solunum yolları ve sinüsler, bağırsaklar, bağırsaklarla bağlantılı pankreas gibi organlar veya üreme sisteminde bazı problemler olması açısından risk altındadır.
- ✓ Çocuğunuzun KF genlerinde KF'ye neden olmayan 1 veya 2 mutasyon var; ancak bu çocuğunuzun solunum yolları ve sinüsler, bağırsaklar, bağırsaklarla bağlantılı pankreas gibi organlar veya üreme sisteminde bazı problemler olması açısından risk altında olduğu anlamına gelebilir.

• **KF'ye ne neden olur?** KFKOT'yı anlamak için KF hakkında bilgi sahibi olmalısınız. KF genetik (kalıtsal) bir hastalıktır. Genler vücudumuzun neye benzeyeceğini belirlerler; örneğin "mavi gözlü olmak" ya da "kıvrıkcık saçlı olmak". Genler çiftler halindedir; birini annemizden, diğerini babamızdan alırız. Genlerdeki kodlarla ilgili bir değişiklik olduğunda, buna mutasyon denir. Bazı mutasyonlar herhangi bir probleme yol açmazken, bazıları KF gibi hastalıklara neden olurlar. KF'li hastaların her iki KFTR geninde hastalığa neden olan mutasyon vardır; bunların biri anneden diğeri babadan kalıtılmıştır.

• **KF'nin bulguları nelerdir?** KFTR geni derideki tuz kanallarını kontrol eder; KF'li hastaların hastalığa neden olan mutasyonları olduğundan çok tuzlu derileri olur. KF geni ayrıca vücudun diğer bölgelerindeki - solunum yolları ve sinüsler, bağırsaklar, bağırsaklarla bağlantılı pankreas gibi organlar veya üreme sistemi- tuz kanallarını da kontrol eder. KF'li hastaların vücutlarının bu bölgelerinde kalın ve yapışkan mukus oluşur. Solunum yolları bu kalın mukus ile tıkanır ve burada sıklıkla Pseudomonas ("psödomonas" diye okunur) isimli mikrop yerleşir. Pseudomonas'ı bulduğumuzda mutlaka tedavi ederiz; çünkü bu mikrobu taşıyan hastaların akciğer fonksiyonları kötüleşir. KF'li hastaların sürekli ve ciddi akciğer problemleri olabilir.

• **KFKOT semptomları nelerdir?** Çocuğunuzun gelecekteki sağlığını net olarak öngöremiyoruz. KFKOT'lı hastaların bazılarının solunum yolları ve sinüsler, bağırsaklar, bağırsaklarla bağlantılı pankreas gibi organlar veya üreme sisteminde problemler gelişebilir; fakat KFKOT'lı hastaların ne kadarında bu problemlerin gelişmeyeceğini bilmiyoruz. Sizin çocuğunuz için yapılacak en iyi şeyin, erken bulgular gelişirse bunların tanı ve tedavisi için bir KF uzmanı tarafından düzenli izlem olduğunu düşünüyoruz.

• **Çocuğunuzda şu bulgular gelişirse izleyen doktorunuza ve mümkünse KF uzmanınıza başvurmalısınız:**

- ✓ Kilo almıyorsa
- ✓ 2 haftadan uzun süren bol, yumuşak gaita, çok fazla gaz problemi veya kabızlığı varsa
- ✓ 2 haftadan uzun süren öksürük veya hırıltısı varsa
- Eğer KF uzmanınız çocuğunuzun KF'li hastaların olduğu bir ofiste görüyorsa, Pseudomonas isimli mikropla temasını önlemek için bazı özel önlemler almalıdır. Pseudomonas'ın her yerde bulunduğunu bilmek önemlidir; sağlıklı bebeklerde bile Pseudomonas bulunabilir.

Çocuğumuzun sağlığını korumak için ne yapmalıyız: Tüm çocuklar için olduğu gibi, KFKOT'lı çocuklar da sigara dumanına maruz kalmamalıdır. Yaşı 6 ayın üzerinde olan tüm çocuklara yıllık grip aşısı uygulanmalıdır.

2.4. Aile, Aile Hekimi, Hastayı İzleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı ve KF Merkezleri Arasındaki Koordinasyon

- Aileler çocuklarının ilk 2 yaşı içinde KF uzmanından daha çok aile hekimleri ya da çocuğu izleyen çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı ile görüşürler. Özellikle ilk 6 ay

içinde bebek 3. bir ter testi için yeterince büyük değilken ve aile genetik test sonuçlarını bekliyorken bu hekimler ile KF uzmanı arasındaki ilişki önemlidir.

- KF uzmanı bebeği ilk değerlendirme sonrası aile hekimi ya da hastayı düzenli izleyen çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı ile iletişime geçmeli ve CRMS-KFKOT hakkında bilgi vermelidir. Aile hekimi ya da çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı da bebeğin izleminde kilo alamama, bol, yumuşak gaita, gaz problemleri, karın ağrısı ya da 2 haftada düzelmeyen öksürük veya hışıltı gibi solunum semptomları olduğunda KF uzmanı ile iletişime geçmelidir.
- Hastanın izleminde herhangi bir zamanda gelişen ağır veya hızlı ilerleyen bulgular geliştiğinde KF uzmanı ile yakın iletişim içinde bulunmak önemlidir. CRMS-KFKOT'lı bebeklerin izlemi aile, aile hekimi ya da çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı ile KF uzmanı arasındaki iletişim ve birlikte karar verme üzerine kuruludur ve aile hekiminin ya da hastayı izleyen çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının rolü, özellikle coğrafi, maddi ve diğer nedenler ile KF merkezinde izlemin mümkün olmadığı durumlarda çok önemlidir. Bulgular bazen yaşamın ilk birkaç yılı içinde gelişmeyebileceğinden, bu kurallar hastanın geri kalan yaşamı boyunca da geçerlidir.
- ✓ KF uzmanı bebeği ilk değerlendirme sonrası aile hekimi ya da hastayı düzenli izleyen çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı ile iletişime geçmeli ve CRMS-KFKOT hakkında bilgi vermelidir.
- ✓ Aile hekimi ya da çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı da bebeğin izleminde kilo alamama, bol, yumuşak gaita, gaz problemleri, karın ağrısı ya da 2 haftada düzelmeyen öksürük veya hışıltı gibi solunum semptomları olduğunda KF uzmanı ile iletişime geçmelidir.

2.5. CRMS-KFKOT Klinik Takip ve İzlem

- Kesin KF tanısı olan hastaların klinik bulguları hayatın ilk birkaç haftası içinde gelişebilir (4, 5). Buna karşın, CRMS-KFKOT'lı bebeklerde erken semptomlar nadiren rapor edilmiştir (6).
- CRMS-KFKOT'lı bir bebek ilk 2 ay içerisinde, anksiyeteyi gidermek ve bazal bir değerlendirme yapmak için bir KF uzmanı tarafından klinik olarak değerlendirilmelidir.
- Olası çapraz enfeksiyonu önlemek için CRMS-KFKOT'lı bebekler KF'li hastalar için önerilen kurallara uygun merkezlerde (7) ya da yerel koşullar uygunsa KF hastalarından ayrı bir klinik alanda değerlendirilmelidir.
- KF merkezindeki hemşire tanı belirsizliği ile baş etmekte güçlük çeken ailelere ve telefon bağlantılarına yanıt verebilmelidir. KF merkezindeki yardımcı personel CRMS-KFKOT'li hastaları ihtiyacı olduğu dönemlerde değerlendirmelidir.
- Bu hastaların ilk değerlendirilmesinde şunlar yapılmalıdır:
 - ✓ Aile öyküsünü de içeren kapsamlı bir öykü alınmalı
 - ✓ Kilo, boy ve baş çevresi ölçümlerini içeren fizik muayene yapılmalı
 - ✓ Pankreatik fonksiyonlar objektif olarak değerlendirilmeli, örneğin fekal elastaz ölçümü yapılmalı
 - ✓ Orofaringeal kültür (KF kültürü gibi değerlendirilmeli) alınmalı
 - ✓ Solunum semptomları varsa akciğer grafisi çekilmeli
 - ✓ İlk değerlendirmede tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, albümin, vitamin A ve E düzeyleri alınması konusunda tam bir görüş birliği yoktur.

- Amerika ve Kanada’da bazı KF merkezlerinin CRMS-KFKOT’li hastaları daha iyi sınıflayabilmek için oluşturdukları özel tanısal algoritmalarında nazal potansiyel fark ölçümü gibi özel testler de vardır. İnfant solunum fonksiyon testleri, toraks bilgisayarlı tomografisi, bronkoalveolar lavaj, nazal potansiyel fark ölçümü veya rektal iyon kanal ve potansiyel fark ölçümü bazı durumlarda bu hastaların değerlendirilmesinde faydalı olabilir; ancak bu testlerin rutin kullanımı tüm KF merkezlerince önerilmemektedir.
- Solunum yollarının Pseudomonas aeruginosa ile persistan enfeksiyonu, KF tanısı ile uyumlu fenotipik özelliklerden biridir(1). Mukoid Pseudomonas aeruginosa varlığı KF için patognomoniktir. Yüksek ancak tanısız olmayan ter testi olan bebeklerde Pseudomonas türlerinin varlığı önemlidir; orofaringeal sürüntü örneğinde Pseudomonas aeruginosa üremesi olmuşsa bu hastaların tedavisi KF protokolüne göre yapılmalıdır (8).
- CRMS-KFKOT’li hastalarda bronkoskopi çok belirli klinik endikasyonlarda yapılmalıdır; ancak alt solunum yollarında Pseudomonas türlerinin varlığı, kuvvetle KF düşündürür. Staphylococcus aureus ve Haemophilus influenza, KF’li hastalarda rutin olarak tedavi edilmez (8) ve asemptomatik CRMS-KFKOT’li hastalarda da tedavi edilmemelidir.

2.6. KF Merkezi Vizitleri ve KF Uzmanı Tarafından Değerlendirme: Ne Zaman, Hangi Aralıkta?

- CRMS-KFKOT’lı bebek 6 aylık olduğunda terde klor ölçümü tekrarlanmalıdır. Terde klor değeri yüksek ise KF tanısı konur. 6 aylık olduktan sonra ölçülen terde klor değerinin 40 mmol/L’nin altında olması genellikle KF tanısı ile uyumlu değildir; ancak yine de gelişebilir (9).
- CRMS-KFKOT’lı semptomsuz bebekler ilk 1 yaş içinde en az iki kez, daha sonra yılda bir kez bir KF uzmanı tarafından görülmelidir (Tablo 12). Bazı semptomları olan bebeklerin, ailenin rahatlık düzeyine bağlı olarak daha sık vizite ihtiyacı olabilir.
- Yetersiz kilo alımı veya tekrarlayan solunum semptomları KF tanısını kesinleştirmez; fakat bu durumlarda KF merkezinde daha sık vizitlerle izlem gerekir. Her vizitte orofaringeal sürüntü alınmalı ve KF balgamı gibi işlem görmelidir.

Tablo 12. Kistik fibrozis kesin olmayan tanı ile takipli hastanın izlem takvimi

BAKIM KONULARI	2 aylığa kadar	6 aylıkken	1 ve 2 yaşlarında	Yıllık
KF’li çocuğun ailesiyle tanıyı ve hastalığı konuş	X	D	D	D
KF tanısı alan hastayı aile hekimi ile değerlendir	X	D	D	D
Kilo, boy, baş çevresi ölçümleri	X	X	X	X
Vital bulgular ve fizik muayene	X	X	X	X
İnfluenza aşısı		X	X	X
TANISAL TESTLER				
Terde klor ölçümü	X	X		
Fekal elastaz ¹	X	D	D	D

Solunum kültürü ²	X	X	X	X
Kan tahlilleri (yazıda belirtilen)	D	D	D	D
Akciğer radyografisi ³	D	D	D	D
ABİlim Dalıominal grafi	D	D	D	D
Spirometri ⁴				X
EĞİTİM				
Enfeksiyon kontrolü	X	D	D	D
Sigara maruziyetinden kaçınma	X	X	X	X
Genetik konsültasyonu	X	D	D	D

X: vizitte yap, D: düşün

¹ Fekal elastazı sadece bireyler semptomatikse tekrarlar.

² Pseudomonas pozitifse hastaları KF protokolüne göre tedavi et

³ Sadece hastalar semptomatikse akciğer grafisi çek

⁴ Bireyler standart spirometri uygulayabilecekleri kadar büyüdüklerinde izleme başla.

2.7. Başlangıç Tedavileri: Beslenme, vitamin, solunum yolu temizliği

- Semptomsuz CRMS-KFKOT'lı bebeklerde koruyucu metabolik ve beslenme tedavileri ile ilgili kesin önerilerde bulunmak zordur.
- KF'li bebekler tuz desteği almazlarsa tuz kaybı riski taşırlar. CRMS-KFKOT'lı bebeklerdeki tuz kaybı miktarı KF'li bebeklerdeki kadar belirgin olmasa da terde klor değerleri ara değerlerde olanlarda terdeki tuz miktarı normalin 3 standart deviasyon üzerindedir (2). CRMS-KFKOT'lı bebeklere tuz desteği verilmesi konusunda tam bir görüş birliği yoktur.
- KF'li hastalarda yağda eriyen vitaminler olan A, D, E, ve K vitaminleri eksiktir. CRMS-KFKOT'lı bireylerde genelde pankreatik yetmezlik yoktur ve vitamin eksikliği açısından düşük risklidirler. Bu hastalarda yağda eriyen vitamin düzeylerinin ölçümü üzerinde görüş birliği yoktur. Bazı klinisyenler yağda eriyen vitamin düzeylerini ölçmeyi seçerler, ve eğer düzeyler düşük bulunursa KF'deki gibi vitamin desteği verilmesi önerilir. Yağda eriyen vitamin eksikliği olan hastalarda malabsorbsiyonun pankreatik, intestinal veya hepatik nedenlerini belirlemek için ileri tanısal testler yapılmalıdır (2).
- Akciğer hastalığı KF'nin en ciddi bulgusu olduğundan ve CRMS-KFKOT'lı hastalarda da tanımlandığından akciğer hastalığından korumak için tedaviler düşünülmüştür. Ancak, CRMS-KFKOT'lı bebeklerin KF-benzeri akciğer komplikasyonları geliştireceği kesin olmadığından, akciğer hastalığının klinik veya radyolojik bulguları yoksa rutin solunum yolu temizleme tedavisi önerilmemelidir.
- Tüm çocuklar için olduğu gibi, CRMS-KFKOT'lı bireyler de sigara dumanına maruz kalmamalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin tüm çocuklara önerilerinde olduğu gibi 6 aydan büyük tüm CRMS-KFKOT'lı bireylere, diğer rutin aşılarının yanı sıra, yıllık influenza aşısı yapılmalıdır. CRMS-KFKOT'lı bireyler, genel popülasyona göre RSV enfeksiyonu açısından daha yüksek risk taşımadığından bu hastalarda palivizumab kullanımı gerekli değildir (2).

2.8. İzlem Tedavileri: Pankreatik enzim replasmanı, tekrarlayan ve persiste eden öksürük, solunum yolu temizliği, akciğer grafisi çekimleri

- Pankreatik yetmezliği olmayan KF'li hastaların steatoreden koruyacak yeterli pankreatik enzim sekresyonları vardır; ancak, sekretin-ile uyarılan bikarbonattan zengin pankreatik sıvı azalmıştır (10). Bu hastalar intermittan duktal obstrüksiyon nedeni ile rekürren pankreatit riski altındadırlar; bunun sonucu olarak bazılarında pankreatik yetmezlik gelişir. CRMS-KFKOT'lı bireylerin de benzer şekilde pankreatik fonksiyonları azalabilir. Eğer kilo alamama, bol, yumuşak gaita, gaz problemleri ve karın ağrısı varsa, ilk viziten sonra, pankreatik fonksiyonel durumun objektif bir ölçümü, örneğin fekal elastaz, tekrar kontrol edilmelidir. Enteropatinin sekonder pankreatik yetmezlik ve düşük fekal elastaz seviyelerine neden olabileceği bilinmeli (11, 12) ve beslenme durumu iyileştiğinde fekal elastaz tekrar kontrol edilmelidir.
- Pankreatik yetmezliği olmayan KF'li hastalarda itraluminal sıvı hacmi kaybının sonucu olarak kabızlık olur; kabızlık iştah azalması ve kilo alımında azalma ile ilişkilidir ki bu da yanlışlıkla pankreatik yetmezlik geliştiği şeklinde yanlış yorumlanabilir. Kilo alamama, bol, yumuşak gaita, gaz problemleri veya karın ağrısı olan pankreatik-yeterli CRMS-KFKOT'lı bireylerde, konstipasyonu belirlemek için aBilim Dalıominal radyografi çekilmelidir.
- Bazı bireylerde solunum komplikasyonları gelişebilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda viral hastalıklar sık görülür; bu nedenle öksürük veya diğer solunum semptomlarının normal sınırlarda mı olduğu yoksa altta yatan CRMS-KFKOT ile ilişkili mi olduğunu belirlemek zor olabilir. İki haftada düzelmeyen öksürüğü olan CRMS-KFKOT'lı hastalar, aile hekimi ya da hastayı düzenli izleyen çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.
- Tekrarlayan veya uzun süren solunum semptomları olan ya da alt solunum yolu hastalığını düşündüren akciğer grafisi bulguları olan hastalarda solunum yolu temizleme tedavileri düşünülmelidir. Bu bebeklere daha detaylı tanısal değerlendirmeler yapılmalı ve daha sık izlenmelidirler.
- Sigara maruziyetinden kaçınma konusunda KF uzmanı izlem vizitlerinde önerilerde bulunmalı ve bu konu aile hekimi ya da hastayı düzenli izleyen çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından da pekiştirilmelidir.
- R117H mutasyonu içeren genotipe sahip CRMS-KFKOT'lı erkeklerde vas deferens yokluğu görülür. Diğer mutasyonlara sahip KFKOT'lı erkeklerin üreme potansiyelleri net değildir; ancak, obstrüktif azospermisi olan birçok erkekte exon veya intronlarında anormallikler saptanmıştır (13, 14). CRMS-KFKOT'lı hastalarda erkeklerde üreme ile ilgili problemler olabileceği, uygun yaşa geldiklerinde erkek çocuklarında reproduktif durumunu belirlemek için testler yapılması gerekeceği konusunda aileler bilgilendirilmelidir. CRMS-KFKOT'yı anlatan doktor seksüel fonksiyonlarının normal olduğunu belirtmeli ve mikroepididimal sperm aspirasyonu ve testiküler sperm ekstraksiyonu gibi yapay üreme teknolojileri ile azospermisi olan hastaların fertilesine yardımcı olunabileceğini anlatmalıdır.

2.9. Sonuç ve Değerlendirme

- KF yenidoğan taramalarında CRMS-KFKOT'lı bir bebek tespit edildiğinde, aile, KF uzmanı ve aile hekimi ya da hastayı düzenli izleyen çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı için karmaşık ve zor bir durum ortaya çıkar.
- Gerekli izleme başlanmalı; ancak, bu bireylerin bir çoğu KF semptom ve bulguları geliştirmeden sağlıklı ve uzun bir hayat süreceklerinden ailelerin gözünde kolay incinen bir çocuk yaratılmamalıdır.

- Ancak bu hastaların bazıları semptomatik olacağından ve koruyucu yaklaşımlar önemli olduğundan, bu bireylerin uzman izleminde olması önemlidir.
- Tanı ve prognoz ile ilgili yeni teknikler gelişebilir; bu durumda ailelere önerilebilir. Bu durumla ilgili daha çok kanıt toplandıkça, belki de önerilerde bazı değişiklikler olacaktır.
- CRMS-KFKOT'lı bireylerin klinik sonuçlarının izlemi, yeni biyomarkerların geliştirilmesi ve genetik modifiye edicilerin belirlenmesi ile bu şüpheli durumun oluşturduğu belirsizlik ve anksiyetenin azaltılabileceğini umuyoruz.

Kaynaklar (Bölüm 2)

1. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153:4-14.
2. Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr* 2009;155:106-16.
3. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008;7:179-96.
4. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007;119:19-28.
5. Farrell PM. The meaning of "early" diagnosis in a new era of cystic fibrosis care. *Pediatrics*. 2007;119:156-7.
6. O'Sullivan BP, Zwerdling RG, Dorkin HL, Comeau AM, Parad R. Early pulmonary manifestation of cystic fibrosis in children with the DeltaF508/R117H-7T genotype. *Pediatrics*. 2006;118:1260-5.
7. 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;24:6-52.
8. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:73-93.
9. Feldmann D, Couderc R, Audrezet MP, Ferec C, Bienvenu T, Desgeorges M, et al. CFTR genotypes in patients with normal or borderline sweat chloride levels. *Hum Mutat* 2003;22:340.
10. Kopelman H, Corey M, Gaskin K, Durie P, Weizman Z, Forstner G. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. *Gastroenterology*. 1988;95:349-55.
11. Nousia-Arvanitakis S, Karagiozoglou-Lamboudes T, Aggouridaki C, Malaka-Lambrellis E, Galli-Tsinopoulou A, Xefteri M. Influence of jejunal morphology changes on exocrine pancreatic function in celiac disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1999;29:81-5.
12. Walkowiak J, Herzig KH. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. *Eur J Clin Invest*. 2001;31:425-30.
13. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Eng J Med* 1995;332:1475-80.
14. Mak V, Zielenski J, Tsui LC, Durie P, Zini A, Martin S, et al. Proportion of cystic fibrosis gene mutations not detected by routine testing in men with obstructive azoospermia. *JAMA* 1999;281:2217-24.

BÖLÜM 3.

KİSTİK FİBROZİSTE GENETİK ÇALIŞMALAR

Bugüne kadar KF ile ilgili olan 1900 ün üzerinde mutasyon rapor edilmiştir. Bu mutasyonların allel frekansları hastaların etnik kökenine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ayrıca hastalık seyrinin ciddiyeti çevre etkenlerine, her iki allelde taşınan mutasyon tipine ve hastanın genomunda bulunan ve hastalık fenotipini modifiye edebilecek varyasyonların varlığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kapsamlı mutasyon bilgileri CFTR1 ve CFTR2 olarak adlandırılan veri tabanlarında mevcuttur. CFTR1 (Cytic Fibrosis Mutation database) www.genet.sickkids.on.ca/app mutasyon listelerini içermektedir.

Cystic Fibrosis Foundation/Johns Hopkins University tarafından desteklenen CFTR2 –Clinical and Functional Translation of CFTR (www.cftr2.org) veri tabanı ise mutasyon listeleri yanı sıra bu mutasyonların fonksiyonel özelliklerini ve klinik bilgilerini de içermektedir. Mutasyonların fenotipe yansımaları; hastalığa neden olan, hastalığa neden olmayan /nötral, etkisi değişken olan ve etkisi bilinmeyen olarak sınıflandırılmaktadır. İnsersiyon/delesyon tipi mutasyonların ve normale göre kısa protein sentezine yol açan anlamsız (non sense) mutasyonların genelde ciddi fenotipe neden olduğu, yanlış anlamlı (missense) ve “splicing” tipi mutasyon etkilerinin ise değişken olabileceği bilinmektedir.

Mutasyonların yanısıra 5/7/9 T olarak adlandırılan ve KFTR geninin 8. intronunda görülen polimorfik değişimler hem KF fenotipini modifiye edebilmekte, hem de 5T allelleri erkek infertilitesine neden olan doğuştan vas deferens eksikliği (CBAVD) fenotipi ile ilişkili bulunmaktadır. Türk CBAVD vakalarında 5T allel frekansı % 20 olarak saptanmıştır.

Aşağıdaki tabloda Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı ve Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı tarafından yürütülen çalışmalarda (1990-2015) 1229 KF hastasında tespit edilmiş mutasyonların allel frekansları görülmektedir. Bu listede * ile işaretlenmiş olan mutasyonlar “American College of Medical Genetics” tarafından taşıyıcı taraması/tanı testi için öngörülen mutasyonlar kapsamındadır.

Aşağıdaki tablodan da görüleceği gibi Türk hasta popülasyonundaki frekanslar Kuzey Avrupa ve Ana Bilim Dalına göre değişiklik göstermektedir. Örneğin ΔF508 mutasyonu allel frekansı bu toplumlarda % 70 in üzerinde iken Hacettepe kohortundaki Türk hastalarında % 15 in altındadır. Türk KF’li hastalarda yapılan diğer çalışmalarda da ΔF508 allel frekansı %20 civarında saptanmıştır. Diğer mutasyon frekansları da % 5 in altındadır ve tespit edilemeyen allel yüzdesi yüksektir. Bu nedenlere bağlı olarak bütüncül bir tanı ve/veya taşıyıcı testi uyarlamak zorluk yaratmaktadır. Tanı ve tarama stratejisi olarak iki basamaklı bir yöntem önerilebilir: a- Allel frekansı % 1 nin üzerinde olan mutasyonların PCR-RFLP ve/veya hibridizasyona dayalı strip yöntemi ile taranması b- ikinci basamak olarak, tespit edilemeyen mutasyonlar için DNA dizi analizi uygulanması.

Ter testi sonuçlarına göre kati klinik tanıya varılamayan hastalarda ise doğrudan dizi analizi zaman kazandırıcı olabilmektedir.

Tablo 13. Türk hasta popülasyonundaki frekanslar (Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı ve Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı 1990-2015)

MUTASYON	% ALLEL FREKANSI (N: 2458)
*DelF508	13.79
1677delTA	3.37
*N1303K	2.56
*G85E	2.40
*2789+5G-A	2.11
*G542X	1.74
2183AA-G	1.58
*R334W	0.81
*3849+10kb C-T	0.81
I148T	0.69
*R347P	0.52
*W1282X	0.48
*621+1G-T	0.40
CFTR-Ex2-3del	0.36
*3120+1G-A	0.28
E92K	0.24
D1152H	0.20
CFTR-Ex2del	0.20
*R1162X	0.20
R1158X	0.16
2181delA, W1098X, M152V, A96E, 2143delT	0.08
E831X, R1066L, 2043delG, 3199delG, W496X, 4374+1G-A, *A455E, D110H, E822X, *R117H, R117C, I780M, I853F, S955A, L570X, 3272-26A-G, F1152V, F1052V	0.04
Bilinmeyen	65.86