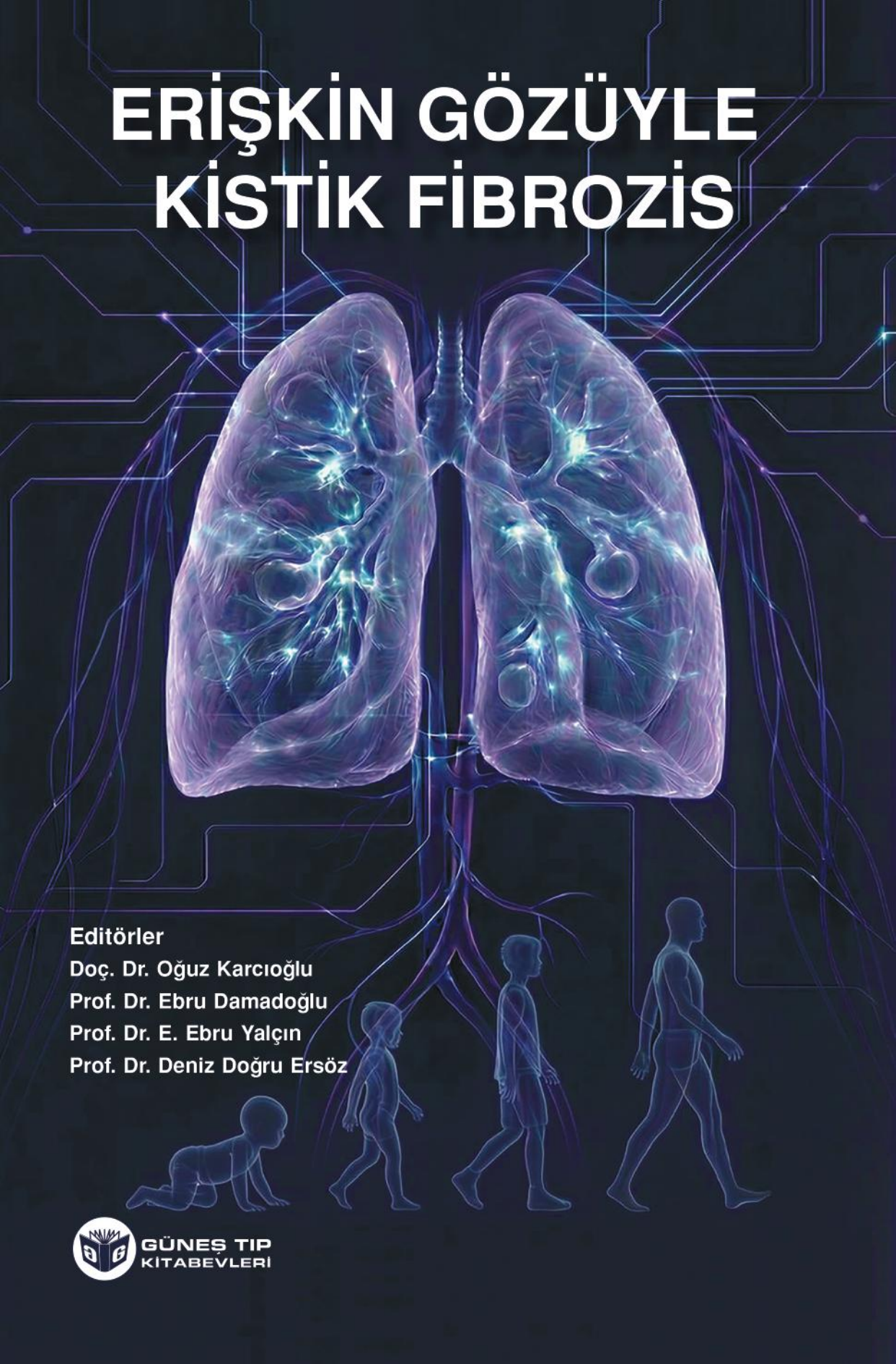
ERİŞKİN GÖZÜYLE KİSTİK FİBROZİS



Editörler

Doç. Dr. Oğuz Karcıoğlu

Prof. Dr. Ebru Damadoğlu

Prof. Dr. E. Ebru Yalçın

Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ERİŞKİN GÖZÜYLE KİSTİK FİBROZİS

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Oğuz Karcıoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ebru Damadoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. E. Ebru Yalçın
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Erişkin Gözüyle Kistik Fibrozis

Copyright © 2027

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir.
Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-625-91180-1-7

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ankara Özgür Matbaacılık Basım Yay. Dağ. San. Tic. A.Ş.
Saray Mahallesi 205 Cadde No: 4/2 Kahramankazan / Ankara
Telefon: 0507 923 90 99
Sertifika No: 46821

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA
M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL
Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY
Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com

ÖNSÖZ

Kistik fibrozis (KF), beyaz ırkta en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biri olarak tanımlanmakla birlikte, patogenezi, tanısal süreçleri ve tedavi yaklaşımları hâlen tam anlamıyla açıklığa kavuşmamış bir klinik tablo oluşturmaktadır. Genellikle çocukluk çağında tanı alması ve son yıllara kadar hastaların önemli bir kısmının erişkin yaşa ulaşamaması nedeniyle hastalık çocukluk çağı hastalığı olarak öğrenilmiş, erişkin yaşa geçen hastalar da pediatri hekimleri tarafından takip edilmiş ve yayımlanan kitap ve rehberler çocukluk çağını hedefleyen şekilde planlanmıştır.

Özellikle son on yılda KF'de yenidoğan tarama programının başlaması ve genetik ve fonksiyonel alanda tanısal çalışmaların artmasıyla hastaların erken tanı alması mümkün olmuştur. Ayrıca, yeni çıkan tedavilerle hastaların yaşam süreleri uzamış ve hayat kaliteleri artmıştır. Avrupa Kistik Fibrozis Derneği Hasta Kayıt Sistemi'nin (ECFSPR) 2024 raporuna kayıtlı hastaların %56.6'sını 18 yaşından büyük hastalar oluşturmaktadır. Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi (UKKS) verilerine göre ise 2024 yılında hastaların %15.8'i 18 yaş ve üzerindedir. Tüm bu gelişmeler KF'de erişkin hasta takibini önemli ve gerekli kılmıştır. Ancak, hastaların yıllarca takip edildikleri pediatri kliniklerinden erişkin kliniklere geçişleri amacıyla iyi tanımlanmış erişkine geçiş programları olmasına rağmen, ülkemizde erişkin KF takibi için yeterli personel ve klinik olmaması nedeniyle erişkin yaştaki KF hastalarının takipleri zorlu bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır.

KF hasta izlemi multidisipliner olarak yürütülmelidir. Ne yazık ki, erişkin KF hastalarının tanı, tedavi ve izlemleri konularını değerlendiren az sayıda ulusal bilimsel kaynak mevcuttur. Hazırlanan bu kitapta hem KF tanı ve takibinde pediatri tecrübesinden yararlanılması ve pediatrist bakış açısının ortaya koyulması hem de multidisipliner takip gerektiren hastalık için etkilenen tüm organ sistemlerinde konuyla ilgili erişkin uzman hekimlerinin bilgi ve deneyimlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Bu kitabın hazırlanmasında emek veren tüm yazarlara teşekkür eder, kaynağın KF ile ilgilenen tüm sağlık çalışanlarına ışık tutmasını ve KF hastalarının bakımına katkı sağlamasını temenni ederiz.

Editörler
Oğuz Karcıoğlu
Ebru Damadoğlu
E. Ebru Yalçın
Deniz Doğru Ersöz

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1: Türkiye'de ve Dünyada Kistik Fibrozis 1
Dr. Burcu Çapraz Yavuz, Dr. Deniz Doğru Ersöz

BÖLÜM 2: Kistik Fibroziste Patogenez 9
Dr. Raziye Atan, Dr. E. Ebru Yalçın

BÖLÜM 3: Kistik Fibrozis Genetiği 15
Dr. Rüveyda Çöklü, Dr. Didem Dayangaç-Erden

BÖLÜM 4: Kistik Fibroziste Tanı Yöntemleri ve Tanıda Karşılaşılan Zorluklar 21
Dr. Meltem Akgül Erdal, Dr. H. Uğur Özçelik

BÖLÜM 5: Çocukluk Çağında Kistik Fibrozis Belirti ve Bulguları 37
Dr. Havva İpek Demir, Dr. Nural Kiper

BÖLÜM 6: Kistik Fibrozisli Birey ve Ailesinin Hastalık Sürecindeki Rolü 43
Dr. Ahmet Tuğrul Su

BÖLÜM 7: Çocuk Hastaların Erişkin Hastanesine Geçiş Süreci 49
Dr. Birce Sunman, Dr. Nagehan Emiralioğlu Ordukaya

BÖLÜM 8: Kistik Fibroziste Akciğer Görüntülemesi 57
Dr. Selin Ardalı Düzgün, Dr. Gamze Durhan

BÖLÜM 9: Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet 69
Dr. Selvi Selin Tekin, Dr. Selçuk Dağdelen

BÖLÜM 10: Kistik Fibrozis İlişkili Kemik Hastalıkları 77
Dr. Seda H. Oğuz Baykal, Dr. Alper Gürlek

BÖLÜM 11: Kistik Fibrozis ve Tiroid Hastalıkları 89
Dr. Burçin Gönül İremli, Dr. Uğur Ünlütürk

BÖLÜM 12: Kistik Fibrozis ve Ekzokrin Pankreas 95
Dr. İbrahim Emir Tekin, Dr. Halis Şimşek

BÖLÜM 13: Kistik Fibroziste Hepatobiliyer Sistem Tutulumu 117
Dr. Bahadır Köylü, Dr. Yasemin Balaban

BÖLÜM 14: Kistik Fibroziste Diğer Gastroenterolojik Etkilenimler 127
Dr. Yavuz Emre Parlar, Dr. Cem Şimşek

BÖLÜM 15: Enteral Tüple Beslenme, Perkütan Endoskopik Gastrostomi ve Diğer Girişimsel İşlemler 135
Dr. Bengi Öztürk, Dr. Cem Şimşek

BÖLÜM 16: Kistik Fibrozis ve Kronik Rinosinüzit 141
Dr. Serdar Özer, Dr. Burçay Tellioğlu

BÖLÜM 17: Kistik Fibroziste İnfertilite ve Korunma 147
Dr. Feyzanur Verim, Dr. Murat Çağan, Dr. Özgür Deren

BÖLÜM 18: Kistik Fibrozis ve Romatolojik Hastalıklar 157
Dr. Gül Sandal Uzun, Dr. Levent Kılıç

BÖLÜM 19: Kistik Fibrozis ve Renal Sistem..... 163
Dr. Neriman Sıla Koç, Dr. Bülent Altun

BÖLÜM 20: Erişkin Dönemde Kistik Fibrozis Tanısı 173
Dr. Hande Yüce Özdemir, Dr. Ebru Damadoğlu

BÖLÜM 21: Erişkin Kistik Fibrozis Hastası İzlemi 185
Dr. Aslı Alkan

BÖLÜM 22: Kistik Fibroziste Akut Pulmoner Alevlenme ve Yönetimi..... 189
Dr. Elif Naz Sancar, Dr. Ebru Damadoğlu

BÖLÜM 23: Kistik Fibrozis ve Diğer Akciğer Hastalıkları Birlikteliği..... 199
Dr. Özge Can Bostan

BÖLÜM 24: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi ve Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon..... 207
Dr. Berrin Er, Dr. Ahmet Uğur Demir

BÖLÜM 25: Erişkin Kistik Fibrozis Yönetiminde Bronkoskopinin Yeri 217
Dr. Oğuz Karcıoğlu

BÖLÜM 26: Erişkin Kistik Fibrozis Yönetiminde Zorluklar..... 221
Dr. Fatih Tekin, Dr. Fuat Kalyoncu

BÖLÜM 27: Kistik Fibroziste Yoğun Bakım Takibi..... 227
Dr. Esat Kıvanç Kaya, Dr. Ebru Ortaç Ersoy

BÖLÜM 28: Konvansiyonel Tedavi Seçenekleri..... 239
Dr. Nadir Yalçın, Dr. S. Kutay Demirkan

BÖLÜM 29: Kistik Fibroziste Güncel Tedavi Yöntemleri 255
Dr. Aytekin İdikut

BÖLÜM 30: Kistik Fibroziste Mikrobiyolojik Tanı ve Solunum Yolu Enfeksiyon Etkenlerinin Epidemiyolojisi 265
Dr. Burçin Şener

BÖLÜM 31: Enfeksiyon Kontrolü 279
Dr. Gülçin Telli Dizman

BÖLÜM 32: Kronik Bakteri Kolonizasyonu ve Tedavisi 291
Dr. Gökhan Metan

BÖLÜM 33: Kistik Fibroziste Bakteriyel Enfeksiyonlar..... 299
Dr. Gamze Varol, Dr. Çağlayan Merve Ayaz

BÖLÜM 34: Kistik Fibroziste Viral Enfeksiyonlar 307
Dr. Mine Filiz, Dr. Ahmet Çağkan İnkaya

BÖLÜM 35: Mantarlar ve Kistik Fibrozis..... 315
Dr. Ömrüm Uzun

BÖLÜM 36: Kistik Fibrozis ile Yaşayan Kişilerde Tüberküloz Dışı Mikobakteri Enfeksiyonları..... 327
Dr. Ahmet Çağkan İnkaya

BÖLÜM 37: Kistik Fibroziste Nadir Etkenler 337
Dr. Hayriye Altunay

BÖLÜM 38: Kistik Fibroziste Pulmoner Rehabilitasyon 341
Dr. Deniz İnal İnce, Dr. Aslıhan Çakmak Önal

BÖLÜM 39: Havayolu Temizleme Yöntemleri 359
Dr. Naciye Vardar Yağlı, Dr. Melda Sağlam, Fzt. Aydan Aslı Aksel Uylar

BÖLÜM 40: Kistik Fibroziste Beslenme Yönetimi 369
Dr. İnci Türkoğlu, Dr. F. Gülhan Samur

BÖLÜM 41: İdeal Kistik Fibrozis Merkezinin Özellikleri ve Kistik Fibrozise Multidisipliner Yaklaşım 381
Dr. Maide Gözde İnam, Dr. Ziya Toros Selçuk

BÖLÜM 42: Kistik Fibroziste Yaşam Sonu Bakımı 395
Dr. Esat Kıvanç Kaya, Dr. Arzu Topeli İskit

BÖLÜM 43: Erişkin Gözüyle Kistik Fibrozis ve Ruh Sağlığı 411
Dr. İrem Yıldız

BÖLÜM 44: Kistik Fibrozis Komplikasyonlarında Girişimsel Radyolojinin Yeri 417
Dr. F. Gonca Eldem, Dr. Emre Ünal, Dr. Türkmen Çiftçi

BÖLÜM 45: Kistik Fibroziste Non-Enfeksiyöz Komplikasyonların Cerrahi Yönetimi 423
Dr. Serkan Uysal, Dr. Ulaş Kumbasar

BÖLÜM 46: Transplantasyon Öncesi Değerlendirme ve Yönlendirme 429
Dr. Dorina Esendağlı

BÖLÜM 47: Transplantasyon Sürecinde Rehabilitasyon 437
Dr. Aynur Demirel, Dr. Ebru Çalık

BÖLÜM 48: Transplantasyon Sürecinde Beslenme 453
Dr. Aylin Açıkgöz Pınar, Dr. F. Gülhan Samur

BÖLÜM 49: Kistik Fibroziste Akciğer Nakli ve Cerrahi Teknik 461
Dr. Emre Yılmaz, Dr. Alkın Yazıcıoğlu, Dr. Erdal Yekeler

BÖLÜM 50: Kistik Fibroziste Akciğer Nakli Sonrası Erken ve Uzun Dönem Takibi 471
Dr. Fatmanur Çelik Başaran, Dr. Erdal Yekeler

İndeks 489

YAZARLAR

Dr. Öğr. Gör. Aslı Alkan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent Altun
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Hayriye Altunay
Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Raziye Atan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Çağlayan Merve Ayaz
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yasemin Balaban
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Fatmanur Çelik Başaran
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Nakli Kliniği

Doç. Dr. Seda H. Oğuz Baykal
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özge Can Bostan
Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi
Erişkin İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Murat Çağan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Perinatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ebru Çalık
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi
Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Türkmen Çiftçi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Biyolog Rüveyda Çöklü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selçuk Dağdelen
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ebru Damadoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Uğur Demir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Havva İpek Demir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Aynur Demirel
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi
Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Prof. Dr. S. Kutay Demirkan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özgür Deren
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gülçin Telli Dizman
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gamze Durhan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Selin Ardalı Düzgün
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. F. Gonca Eldem
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Berrin Er
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Yoğun Bakım Kliniği

Uzm. Dr. Meltem Akgül Erdal
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Didem Dayangaç-Erden
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ebru Ortaç Ersoy
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Dorina Esendağlı
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mine Filiz
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Alper Gürlek
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Gör. Aytekin İdikut
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Maide Gözde İnam
Columbia University Irving Medical Center,
Vagelos College of Physicians and Surgeons

Prof. Dr. Deniz İnal İnce
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi
Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ahmet Çağkan İnkaya
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Burçin Gönül İremli
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Arzu Topeli İskit
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Fuat Kalyoncu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Oğuz Karcıoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Esat Kıvanç Kaya
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Doç. Dr. Levent Kılıç
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nural Kiper
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Neriman Sıla Koç
Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Nefroloji Kliniği

Uzm. Dr. Bahadır Köylü
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ulaş Kumbasar
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gökhan Metan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nagehan Emiralioğlu Ordukaya
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Çakmak Önal
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi
Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Prof. Dr. H. Uğur Özçelik
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Hande Yüce Özdemir
A Life Altındağ Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Bölümü

Prof. Dr. Serdar Özer
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun
Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Bengi Öztürk
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Yavuz Emre Parlar
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Aylin Açıkgöz Pınar
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
SBF Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Diyetetik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melda Sağlam
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi
Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Prof. Dr. F. Gülhan Samur
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
SBF Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Diyetetik Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Elif Naz Sancar
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ziya Toros Selçuk
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ahmet Tuğrul Su
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dermatoloji Kliniği

Uzm. Dr. Birce Sunman
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Burçin Şener
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Cem Şimşek
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Halis Şimşek
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Fatih Tekin
Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Uzmanı

Uzm. Dr. İbrahim Emir Tekin
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Selvi Selin Tekin
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Burçay Tellioğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve
Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi İnci Türkoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
SBF Beslenme ve Diyetetik Bölümü Diyetetik Anabilim Dalı

Uzm. Fzt. Aydan Aslı Aksel Uylar
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi
Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Serkan Uysal
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gül Sandal Uzun
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Romatoloji Kliniği

Prof. Dr. Ömrüm Uzun
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Emre Ünal
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Uğur Ünlütürk
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Dr. Gamze Varol
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Op. Dr. Feyzanur Verim
Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Naciye Vardar Yağlı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi
Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. E. Ebru Yalçın
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Nadir Yalçın
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

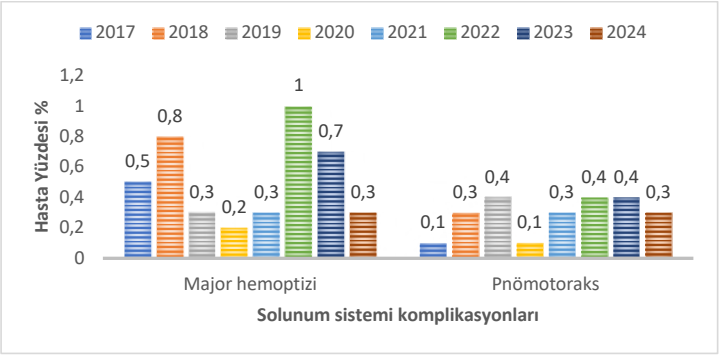
Uzm. Dr. Burcu Çapraz Yavuz
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Alkın Yazıcıoğlu
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Nakli Kliniği

Prof. Dr. Erdal Yekeler
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Nakli Kliniği

Doç. Dr. İrem Yıldız
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Op. Dr. Emre Yılmaz
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Nakli Kliniği

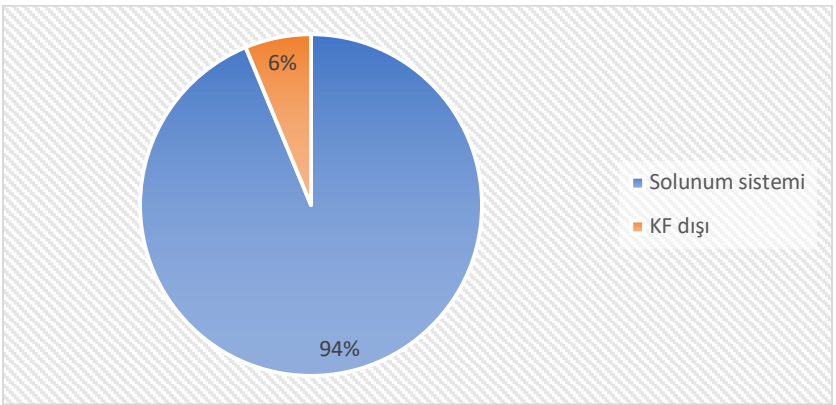


ŞEKİL 6 2017-2024 UKKS verilerine göre solunum sistemi komplikasyonlarının yıllara göre dağılımı (8).

2021 UKKS verilerine göre 2024 yılında toplam 16 KF hastası kaybedilmiştir (8). Bu hastaların mortalite sebepleri Şekil 7'de gösterilmiştir. 2023 yılında ECFS PR verilerine göre Avrupa'da toplam 283 KF hastası kaybedilmiştir. %49.1 ile solunum sistemi ilişkili nedenler ilk sırada yer almıştır (9).

Ülkemizde modülatör tedaviler Türkiye Cumhuriyeti Devleti geri ödeme protokolü kapsamına 2025 yılında alınmıştır. 2024 verilerine göre ülkemizde UKKS'de kayıtlı hastaların 442'si (%21.5) Elexacaftor-Tezacaftor-İvacaftor, 59'u (%3.8) İvacaftor, 12'si (%1.1) Lumacaftor-İvacaftor, 7'si (1,1) Tezacaftor-İvacaftor tedavisi kullanmaktadır. 2021 UKKS verilerine göre toplam 35 hastanın modülatör tedavi kullandığı belirlenmiştir(8). Bu sayı CFF PR 2024 verilerine göre 26.277 kişi olarak saptanmıştır (12).

Sonuç olarak, ülkemizde uygulanan YDT ile KF hastalarının tanı yaşı düşmüştür. YDT, beslenme durumunu iyileştirerek ve sonuçta yaşam beklentisini artıran uzmanlaşmış bakım merkezlerinde daha erken müdahaleler başlatarak KF'li çocuklar için daha doğru tanıya ve birçok olumlu değişikliğe yol açmaktadır. Erken tanı konulması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile hastalığın beklenen yaşam süresi artmaktadır. Giderek artan sayıda erişkin KF hastasının varlığı sebebi ile artan erişkin KF merkezleri hastalarımızın izlem ve tedavisinde oldukça büyük katkılar sağlayacaktır. Ancak hala geliştirilmesi gereken yeni tedavilere ihtiyaç vardır. Algoritmaların sürekli olarak yeniden değerlendirilmesi ve KF YDT programlarının gözden geçirme çabaları önem arz etmektedir. Ayrıca ülkemizde akciğer transplantasyon merkezlerinin arttırılmasına ihtiyaç vardır.



ŞEKİL 7 2024 yılı UKKS verilerine göre KF hastalarının mortalite sebeplerine göre dağılımı (8).



ŞEKİL 1 Terlemenin pilokarpin iyontoforez yöntemi ile uyarılması.



ŞEKİL 2 Terin Makroduct® kolektörüne toplanması.



ŞEKİL 3 Terin analiz edilmesi. Ok işareti: Makroduct® kolektörüne toplanan terin kolektör içerisinde ilerleyişi terin mavi renk alması ile daha kolay bir şekilde izlenebilmektedir.

yaptırarak nakil merkezinin kayıtlarına girmeliler. Uygun organ için bir bekleme dönemi olması, büyük bir ameliyat olması ve sonrasında devamlı bir izlem gerektirmesi endişe verici olsa da deneyimli merkezlerde akciğer nakli sonuçları genellikle yüz güldürücüdür. Nakil öncesi ve sonrası dönemde hasta ve aile, KF ekibi ve akciğer nakli ekibi iş birliğini yakın olarak sürdürmelidir.

Günümüzde KF hastaları uygun tedaviler ile artık uzun seneler yaşıyorlar. Modülatör tedavilerden sonra erken dönemde bu tedavilere ulaşabilen hastalar için normal yaşam süreleri öngörülüyor. Hayat bir taraftan onlar için de olağan akışı içinde seyrediyor. Normal insanlar gibi KF'li bireylerde karşı cinsle birliktelikler kuruyor hatta çocuk sahibi oluyorlar. Beklenen yaşam süresinin uzamasıyla KF hastalarının cinsel sağlıkları, eş bulma durumları, çocuk sahibi olmaları gibi durumlar da daha da gündeme geldi. Romantik bir ilişki kurmak bir KF hastası için epey zorlayıcı bir durumdur. Bunun nedenlerinden birisi KF'li bireyler için beklenen yaşam süresinin modülatör tedaviler öncesi dönemde daha kısa olması nedeni ile evliliklerinin erken döneminde eşini yalnız bırakacak olma şüphesidir (15). Bir diğeri ise çocuk sahibi olmak ile ilgidir. Eğer evlenirse ve çocuk sahibi olabilirse partnerinin olası KF taşıyıcısı olması halinde çocuklarının da %50 olasılıkla KF'li olması çekincesi vardır. Diğer eşte bu konuda yapılacak ön genetik inceleme ile önemli oranda bu olasılık dışlanabilir. Ayrıca KF'li erkeklerin büyük çoğunluğunda vas deferens yokluğu vardır ve buna bağlı olarak azospermiklerdir. Kadın KF'li bireylerde gebeliğin oluşması ve devamı açısında uterus ve salpinksteki mukus kalınlığı zorlaştırıcı faktör olmakla beraber normal gebelik oluşması mümkündür. Erkek KF'liler de İVF teknikleriyle -mikro tese- çocuk sahibi olabilmektedirler. Tüm bunlar göz önüne alındığında KF'li bireylere erişkin dönemde cinsellik ve üreme sağlığı ile ilgili detaylı destek verilmelidir. Evlilik öncesi ve sonrası bu desteğin yanında çocuk sahibi olduktan sonra da desteğe ihtiyaçları olacaktır (16). Bütün bu endişelere karşın birlikte mutlu yaşamla süren birçok çift var. KF'li bireyin hastalığını ve bu nedenle gelişebilecek sorunları evlilik öncesi dönemde, ilişkinin başında eşine söylemesi daha uygun olacaktır. Ebeveyn olmak bir KF'li birey için ek fiziksel ve mental zorluk demektir. Çocuk sahibi olduktan sonra klinik bulgularında kötüleşme izlenen hastalar bildirilmiştir. Çocuğun ihtiyaçlarını gidermek ve ona bakmak için KF'li ebeveynin kendi tedavi süresini kısaltması ve tedavi uyumunun bozulması buna neden olabilir (17). Buna rağmen hastaların çocuk sahibi olma fikrine çok olumlu baktıkları bildirilmiş.

Burada KF'li bir bireyin aileye katılması ile gözden kaçan bir veya birkaç kişilik aile üyesinden söz edeceğim. Bunlar bir yazarın gölge çocuklar dediği evdeki sağlıklı kardeşler veya gizli kahramanlardır (18). Aileler hasta kardeşin günlük tedavileri ve fizyoterapi uygulamalarına oldukça uzunca bir süre ayırdıkları için, sağlıklı kardeşle ilgilenecekleri süre kısalır. Bazı çalışmalarda sağlıklı kardeşlerin gelişimlerini kötü yönde etkilediği bildirilse de, tam tersine sağlıklı kardeşlerin kişisel olarak daha olgun ve mutlu olduklarını söyleyen çalışmalar da vardır (19). Genellikle erken olgunlaşıp sorumluluk sahibi olmalarına ve KF'li kardeşlerinin bakımına katılmalarına rağmen, ailelerin onların da ilgiye ihtiyacı olduğunu unutmamaları gerekir.

Kişinin çevresinin ve yaşadığı ortamın da KF'li bireyin yaşamında önemli yeri olduğu unutulmamalıdır. KF'li bireyler tütün ve ürünlerini, e-sigarayı hiç kullanmamalı, ailesi ve aynı ortamda bulunduğu kişiler de evde ve bulunulan diğer ortamlarda bu ürünleri kullanmamalıdır. Ben ve ailem de bu ürünleri hiçbir zaman kullanmadık. Evde içilmesine izin vermedik ve çocukluğumdan beri gidilecek yerleri bu açıdan seçme konusuna çok özen gösterdik.

Sizlere hem KF'li bir birey, hem de doktor olarak kendi deneyimlerimi bu konudaki literatür eşliğinde aktarmaya çalıştım. Kendi özel yaşamımda da burada anlattığım bir çok şeyi deneyimledim. Yaşamımda yeni bir sayfa açan ise modülatör tedaviler oldu. Bu tedavilere ulaştıktan sonra ileri evre akciğer hastalığım olmasına rağmen normal yaşantıma tamamen dönecek kadar iyileştim. Birçok tedavim kesildi, bir kısmı da süreçte kesilebilir. İlaca başladığımdan beri öksürüğüm, balgamım hiç yok. Daha önce yılda 10-12 kez intravenöz antibiyotik almamı gerektirecek alevlenmem olurken, ilaç sonrası dönemde hiç alevlenmem nedeni ile tedavi alma ihtiyacım olmadı. Kilo aldım, hayatımda hiç olmadığım kadar kiloluyum. Meslek hayatıma geri döndüm, aktif spor yapıyorum, şimdiye kadar hiç yapamadığım uzun yolculuklar yaptım.

glukozu çoğunlukla normalken postprandiyal hiperglisemi sıklıkla görülmektedir, bu nedenle açlık plazma glukozu KF hastalarında uygun bir tarama aracı olarak kabul edilmez (39).

Tanı

KFİD tanısında diğer diyabet türlerinin tanısal kriterleri kullanılır. Anormal sonuçlar ayrı bir günde konfirme edilmelidir. ADA kılavuzu önerilerine göre KFİD tanı kriterleri Tablo 2' de özetlenmiştir.

TABLO 2 ADA Kılavuzu KFİD Tanı Kriterleri

Tanı Testi	Tanı Kriteri
Rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyi	≥200mg/dl + klasik diyabet semptomları Enteral beslenme: ≥200mg/dl beslenme esnasında veya sonrasında ölçülen (iki ayrı günde)
2. saat OGTT glukoz düzeyi	≥200mg/dl
Açlık plazma glukoz düzeyi	≥126mg/dl
Hemoglobin A1c (HBA1c)	≥ % 6.5

Akut hastalık tablosunda hiperglisemi görülebilir ancak tedaviyle birlikte çoğunlukla normale döner. 48 saat üzerine uzayan hiperglisemilerde mortalite ve morbidite riski artar, bu durumlarda açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl veya postprandiyal plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olması halinde KFİD tanısı doğrulanır. Sürekli enteral beslenme ile beslenen KF hastalarında 2 ayrı günde yapılan ölçümlerde beslenme veya beslenme sonrasında ölçülen plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması ile KFİD tanısı doğrulanır (29).

KF'de glukoz tolerans anormallikleri oldukça sıktır ve KFİD'e ilerlerme riski, klinik kötüleşme, mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (40). Güncel kılavuzların hiçbirinde bozuk glukoz toleransının tedavi edilmesi önerilmemektedir çünkü hangi glukoz değerinde komplikasyonlara yatkınlığın arttığı net olarak belli değildir (29). Glukoz tolerans bozukluğu olan KF hastalarında erken insülin tedavisinin veya DPP-IV inhibitörlerinin faydalı olabileceğine dair klinik çalışmalar devam etmektedir (clinicaltirals.org NCT01879228, NCT01100892). Diğer glukoz tolerans bozukluklarının aksine açlık hiperglisemisi kistik fibrozis hastalarında diyabet ve klinik kötüleşme riskini artırmamaktadır (41). Oral glukoz toleransı testinde glukoz toleransı bozuklukları Tablo 3' te özetlenmiştir.

TABLO 3 KFİD Seyrinde Görülen OGTT Bozuklukları

Glukoz Tolerans Kategorisi	Açlık Glukoz	1. Saat Glukoz	2. Saat Glukoz
Normal glukoz toleransı (NGT)	< 100 mg/dl	< 200 mg/dl	< 140 mg/dl
İndetermine glukoz toleransı (INDET)	< 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl
Bozuk glukoz toleransı (BGT)	< 100 mg/dl	-	140-199 mg/dl
Bozulmuş açlık glukozu (BAG)	100-125 mg/dl	-	< 140 mg/dl
Diyabet	≥ 126 mg/dl	-	≥ 200 mg/dl

Tedavi ve Diyet

KF hastalarında diyabet tedavisi multidisipliner olmalıdır. KFİD insülin tedavisi gerektirmektedir (29). İnsülin tedavisinin KFİD hastalarının akciğer fonksiyonlarına, sağ kalımlarına, kilo alımlarına, anabolik süreçlerine olumlu katkı sağladığı gösterilmiştir (42). Oral antidiyabetik ilaçlar klinik çalışmaların dışında kullanılmamaktadır, KFİD tedavisinde yeterli kanıtı yoktur. İnsülin tedavi modaliteleri hastalara göre kişiselleştirilmelidir. Açlık hiperglisemisi görülen KFİD hasta-

Yağ malabsorbsiyonu, A, D, E ve K gibi yağda çözünen vitaminlerin eksikliğine de neden olmaktadır, ancak KF'de yağ malabsorbsiyonu gözlenmeyen hastalar dahi yağda çözünen vitamin eksikliği riski altındadır (50, 51). Çinko, bakır ve selenyum eksiklikleri görülebilmektedir, ancak yağda çözünen vitamin eksiklerine oranla daha düşük sıklıkla izlenir (52). Yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili mikronutrient eksiklik bulguları Tablo 5'te özetlenmiştir.

KF'de pankreatit görülme sıklığı %1 civarında olup, üst kadranlara yerleşik karın ağrısı ile klinik bulgu vermektedir. Akut başlangıçlı karın ağrısına eşlik eden serum amilaz ve lipaz yüksekliği veya pankreatit ile uyumlu görüntüleme bulgusu ile akut pankreatit tanısı konulmaktadır (53, 54). İki veya daha fazla pankreatit atağı olması halinde akut rekürren pankreatit olarak adlandırılır (34). Kronik pankreatit tanımı ise 3 kriterden herhangi birisinin karşılanması ile konulur: (1) Kronik karın ağrısına ek olarak abdominal görüntülemede kronik pankreatit ile uyumlu görünüm izlenmesi; (2) tipik görüntüleme bulgularına ek olarak endokrin pankreas yetersizliği olması; (3) tipik görüntüleme bulgularına ek olarak ekzokrin pankreas yetersizliği olması (55, 56). KF'de pankreatit tanı kriterleri ve kliniği KF dışı pankreatit ile farklılık göstermemektedir (17). Önceki bölümde belirtildiği üzere, KF' pankreatit hemen her zaman ekzokrin pankreas yetersizliği izlenmeyen hastalarda görülmektedir.

KF ile uyumlu öykü ve klinik bulgusu olmayan idiyopatik pankreatit olgularında, KFTR gen mutasyonlarının sağlıklı gönüllülere göre anlamlı oranda yüksek izlendiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (57, 58). Bu bağıntı, özellikle 35 yaş altı hastalar için daha kuvvetli bulunmuştur (57). Akut rekürren pankreatit, kronik pankreatit ya da risk faktörü saptanmamış genç yaş grubunda akut pankreatit, KF'de ilk bulgu olabilmektedir (59).

TABLO 5 Yağda Çözünebilen Vitaminler ve Mineral Eksikliklerinde İzlenen Klinik Bulgular (51 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

Mikronutrient	Eksikliğe Bağlı Bulgular
A vitamini	Bitot lekeleri Gece körlüğü Göz kuruluğu Foliküler hiperkeratoz Bağışıklık sisteminde bozulma
D vitamini	Rikets Osteomalazi O-bacak ya da X-bacak
E vitamini	Periferal nöropati Ataksi Çizgili kas atrofisi Retinopati Hemolitik anemi
K vitamini	Koagülopati Osteoporoz
Çinko	Dermatit Saç dökülmesi Diyare Kilo kaybı Hipogonadizm
Bakır	Nötropeni Myelopati Nöropati Anemi

tanımlanır; DITS belirtileri genellikle daha akut bir niteliktedir. Bunun aksine, kabızlık genellikle semptomların daha yavaş başladığı ve uygun laksatif tedavilerin uygulanması ile semptomların düzelmesi ile tanımlanır. Kabızlık tanısını koymak için abdominal radyografi veya bilgisayarlı tomografi görüntüleme gerekli değildir, fakat yapıldığında kolonun tümünde daha yaygın bir dışkı birikimi gösterebilir.

KF'de kabızlığın yönetimi yaşam tarzı değişiklikleri, diyet müdahaleleri ve ilaçların bir kombinasyonunu içerir. Tedavinin amaçları düzenli bağırsak hareketlerini sağlamak, semptomları hafifletmek ve komplikasyonları önlemektir. KF'li bireylerde kronik kabızlık tedavisi için genellikle polietilen glikol gibi osmotik laksatiflerin düzenli kullanımı önerilmektedir. Uygun olduğundan emin olmak için pankreatik enzim replasman dozu değerlendirilmelidir. İhtiyaç duyulması halinde aralıklı olarak sena ve bisakodil gibi laksatifler tedaviye eklenebilir. Kronik idiyopatik kabızlığın tedavisinde son yıllarda 2.basamak tedaviler önemli yer tutmaktadır. Bu ilaçların, KF hastalarında çalışması az olsa da, özellikle şiddetli kabızlık sorunu olan hastalar için tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. İlk olarak, lubiproston adı verilen bir ilaç, KF'li hastalarda kullanılabilirliği araştırılan bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Lubiproston, işlevsel olmayan KFTR proteinine rağmen tip-2 klor kanallarını aktive ederek klor iyon taşınmasını artırdığı teorik bir yaklaşıma dayanmaktadır. Küçük gözlemsel çalışma KF'li yetişkin hastalarda lubiprostonun orta derecede faydalı olabileceğini bildirmiştir (20). Linaclotide, kronik kabızlığı olan altı yaş ve üzeri kişilerde onay alan guanilat siklaz agonistidir. Ancak, KF hastalarında bu ilacın kullanımı sınırlıdır çünkü etki mekanizması temel olarak KFTR yoluyla işler (21). Plekanatid (guanilat siklaz-C agonisti) ve Prukaloprid (5-HT4 agonisti) kronik kabızlığı olan yetişkinlerde kullanımı onaylanmış, fakat KF'li hastalarda hiçbir çalışması bulunmamaktadır.

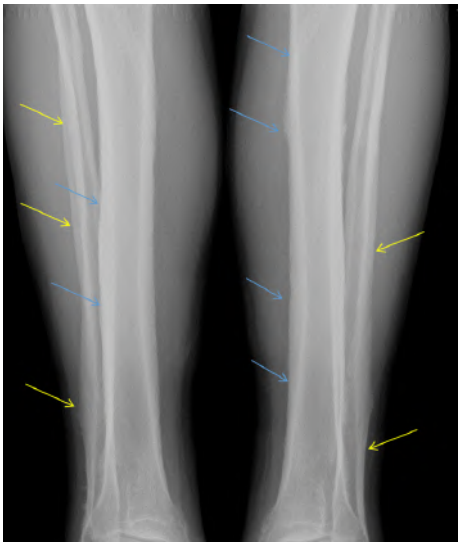
Kistik Fibrozis ve İshal

KF'li hastalara eşlik eden bir diğer gastrointestinal problem ise ishaldir. Kronik ishal, KF'li hastaların genel sağlık yaşamını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. KF hastalarında ishal, çoğunlukla KFTR proteininin işlev bozukluğu ve bunun gastrointestinal sistem üzerindeki etkisi ile ilişkili olan çeşitli altta yatan nedenlerden kaynaklanabilir. KF hastalarında ishalin başlıca nedenleri şunlardır:

- **Malabsorbsiyon**: KFTR fonksiyon bozukluğu gastrointestinal sistemde kalın ve yapışkan mukusun aşırı üretilmesine yol açabilir. Bu mukus, pankreas kanallarını tıkayabilir, pankreastan salgılanan sindirim enzimlerinin duodenuma salınmasını engeller. Sonuç olarak, yağlar, proteinler ve karbonhidratlar etkili bir şekilde parçalanamaz ve emilemez, ve bu durum ishale neden olur.
- **Ekzokrin Pankreas Yetmezlik:** KF hastalarının en sık görülen gastrointestinal komplikasyonudur ve hastaların yaklaşık yüzde 85'ini yaşamlarının bir döneminde etkilemektedir (22). KFTR gen defektine sekonder visköz yapıda sekresyon üretimine bağlı olarak pankreatik kanallarında tıkanıklıklar oluşur. Tıkanıklıklara bağlı olarak zamanla pankreas dokusu fibrotik hale gelir. Pankreas yetmezliği olan hastalarda pankreatik amilaz, lipaz, kolipaz ve fosfolipaz seviyeleri azalmıştır veya yoktur (23). Bu enzimlerin eksikliği ince bağırsakta sindirimi bozar, sonuçta malabsorpsiyona, ishale ve kötü kokulu, yağlı dışkılamaya (steatore) yol açar.
- **Bakteriyel Aşırı Çoğalma**: Üst gastrointestinal sistemin bakteri içeriğinin belirgin bir şekilde arttığı bir durumdur. Bakteriler normal besin maddelerini emilemeyen ve toksik maddelere dönüştürebilirler, bu da enterosit hasarına, malabsorpsiyona ve sonunda malnütrisyona yol açabilir. Safra tuzlarını dekonjüge ederek yağların bağırsak lümeninde emülsifikasyon yeteneklerine müdahale ederek yağ malabsorpsiyonu ve malnütrisyona katkıda bulunabilir. Klinik belirtileri belirsiz olabilir ve şişkinlik, gaz, karın ağrısı, sulu ishal, kilo kaybı veya kilo alamama gibi bulguları içerebilir. KF'li hastalar, bağırsak hareketlerinin azalması, antibiyotiklerin kro-



ŞEKİL 1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji kliniği arşivinden (Ekim 2019) Anteroposterior direkt radyografide her iki femurda simetrik irregüler solid tipte periost reaksiyonu (mavi ok)

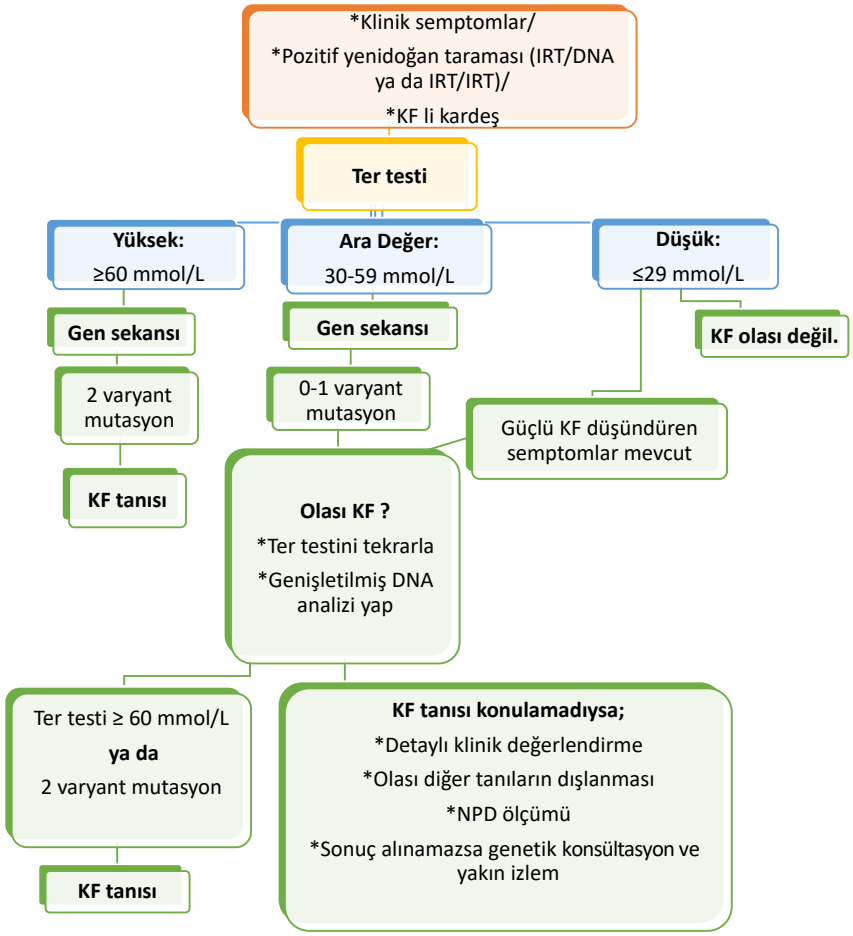


ŞEKİL 2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji kliniği arşivinden (Ekim 2019) Anteroposterior direkt radyografide tibia ve fibulada periost reaksiyonu (sari ve mavi ok).

Bakteriyal kolonizasyon ve kistik fibroziste enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotikler predispozan faktör olabilirler (16). Döküntüler daha çok alt ekstremitede palpabl purpura ve peteşi karakterindedir. Kendini sınırlama eğiliminde olan döküntüler nadir olarak tekrarlar (17,18). Anna Sediva ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kistik fibrozisli hastalarda görülen anti-nötrofil-sitoplazmik -antikor (ANCA) pozitifliğinin, %77 oranında "bactericidal/permeability increasing (BPI)" proteinine karşı oluştuğu tespit edilmiştir (19). Daha çok psödomonas auriginosa enfeksiyonları sonrası immun sistemin tetiklenmesi ile kistik fibrozisli hastalarda daha çok oranda nötrofillerden BPI salınması ile sonuçlanır. Bu antijene karşı makrofajlardan anti-BPI otoantikorları salınmakta ve ANCA pozitifliği ile sonuçlanmaktadır (20,21). Küçük damar vasküliti olan granülomatoz polianjitis'e özgü görülen PR3-ANCA veya mikroskobik poliangitis'te görülen MPO-ANCA'nın sıkılığı kistik fibroziste çok daha nadirdir. Laboratuvar görüntülemesi olarak ANCA pozitifliği dışında hastalarda kompleman (C3/C4) düşüklüğü, anormal idrar sedimenti, artmış akut faz reaktanları da görülebilir (22). Olası sistemik tutulum açısından, şüphe varlığında tam kan tetkiki, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri de incelenmelidir. PR-3 ve MPO-ANCA pozitifliği durumunda diğer sistemik ANCA-ilişkili küçük damar vaskülitler açısından araştırılmalıdır. Tedavide uygulanan kesin bir protokol yoktur. Öncelikle tetikleyici olabilecek şüpheli olan ilaçlar kesilmelidir. Sistemik tutulumu olmayan kutanöz vaskülitlerde, NSAID, antihistaminikler ve kortikosteroidler ilk basamak tedavi olarak uygulanmaktadır. Sistemik tutulum olması, sık tekrarlayan kutanöz vaskülit atakları ve steroidlere dirençli vakalarda, inflamasyonun kontrol altına alınması için DMARD immunsüpresif tedaviler (hidroksiklorokin azatiopürin, metotreksat vs) başlanmasını öneren vaka çalışmaları mevcuttur (17, 23) Vaka örnekleri temel alınarak yapılan bu çalışmalar yol gösterici olsa da daha büyük hasta grupları üzerinde randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

OSTEOPOROZ

Kistik fibrozisli hastaların ortalama yaşam ömrünün artması ile osteopeni, osteoporoz ve kırık sıklığında önceki dekada göre artış vardır (24). Pediatrik popülasyonda aynı yaş ve cinsiyet ile



ŞEKİL 2 KF tanı algoritması.

TABLO 4 KİMS/KFKOT Tanı Kriterleri

- Ara değer ter klorür düzeyi (30 ila 59 mmol/L) ve KF'e neden olan 2'den az gen mutasyonu

VEYA

- Normal ter klorür düzeyi (<30 mmol/L) ve en az birinin fenotipik sonuçları belirsiz olan iki KFTR mutasyonu

Bu tanı, geçici olup, bebeklerin doğal seyrinin nasıl gelişeceği henüz kesin olarak bilinmemektedir. Takip sürecinde en az bir ek ter testi yapılması gerekli olup bu bebeklerin izlemlerinin, bu konuda deneyimli merkezlerde yapılması önerilmektedir (19).

TANISAL İŞLEMLER

Ter Testi

Ter klorür konsantrasyonlarının ölçülmesi, 1950'lerin sonunda Gibson ve Cooke tarafından geliştirilen nicel pilokarpin iyontoforez testi (QPIT) yöntemi ile başlamıştır (20).



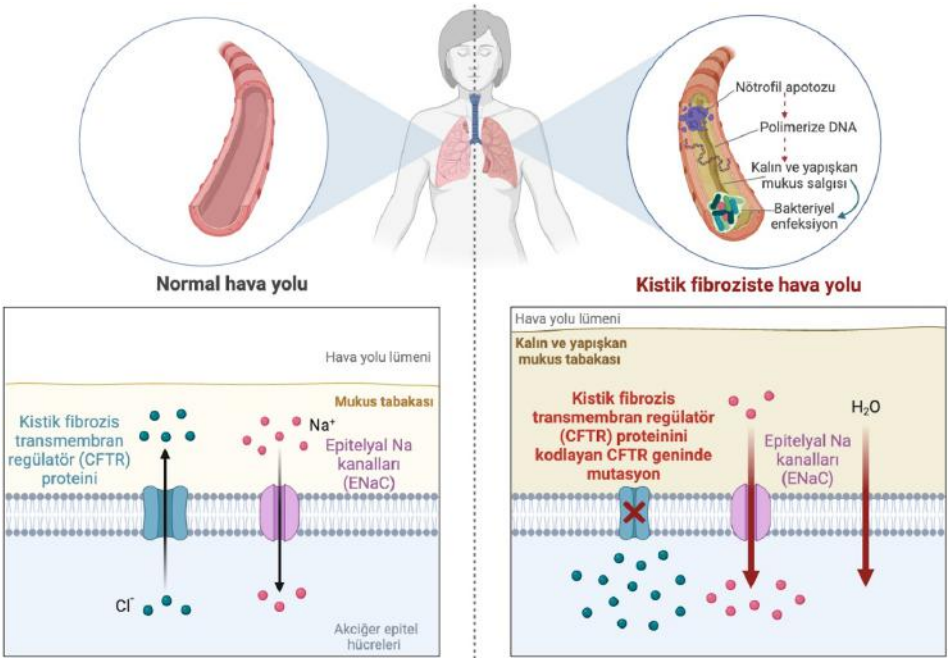
ŞEKİL 1 Akut solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakıma yatan kritik KF hastasının takibinde önemli konular.

YANK

Isıtılmış ve nemlendirilmiş oksijen uygulanan YANK tedavisi özellikle solunum çabası artmış ancak akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmemiş KF hastalarında seçilebilecek bir tedavi yöntemidir. YANK tedavisinin, inspiratuar eforun azaltılması ve akciğer kompliansının artırılması üzerine birçok pozitif fizyolojik etkisi mevcuttur. Bunlar; nazofaringeal direncin azaltılması, faringeal ölü boşluğun azaltılması, pozitif end ekspiratuar basınç (PEEP) oluşturulması ve bu sayede alveolar rekrütman sağlanmasıdır (9). Tüm bunlara ek olarak YANK tedavisi oral beslenmeye olanak sağlar ve KF hastasında mevcut olan yoğun sekresyonların atılımını kolaylaştırır. NİMV'u tolere edemeyen hafif orta hiperkapnisi olan KF hastalarında da YANK, hastaların yakın takip edilmesi şartı ile kullanılabilir. 50-60 l/dk' ya ulaşabilen akış hızları ile YANK tedavisi KF hastaları için belirgin klinik fayda sağlayabilen ve kolay tolere edilebilen bir yöntemdir (10).

NİMV

Akut solunum yetmezliği olan KF hastalarında NİMV kullanılabilir. Özellikle akut hiperkapnik solunum yetmezliği NİMV için temel endikasyondur. Hastaların büyük bir kısmında evde NİMV kullanımı olduğu için akut gelişen durumda ve yoğun bakımda NİMV tedavisi sıklıkla hasta ta-



ŞEKİL 1 Normal hava yolu ve kistik fibroziste hava yolu (1).

önem taşımaktadır. Bazen KF hastalığının şiddetinin artması halinde hastanede tedavi gerekebilir. Tedavide antibiyotikler, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), mukus seyreltici ilaçlar, bronkodilatörler, KFTR modülatörleri, pankreatik enzim replasman tedavisi, akciğer transplantasyonu gibi farklı seçenekler mevcuttur (3-7). Bunlar arasında konvansiyonel tedavi seçenekleri farklı başlıklar halinde detaylı olarak tartışılacaktır.

Solunum Sistemi Tedavisi

Geçmişte, dar bir bakteriyel patojen spektrumunun KF'deki solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu düşünülüyordu. *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus aureus* çocukluk çağı enfeksiyonlarında baskın olduğu, *Pseudomonas aeruginosa* veya daha az yaygın olarak *Burkholderia cepacia* kompleksinin ise yetişkinlikte baskın enfekte edici organizma haline geldiği bilinmekteydi (8). Ancak günümüzde ise KF'de hava yolu enfeksiyonu için durum değişiklik göstermektedir. Daha spesifik gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların prevalansı bir dizi faktöre bağlı olarak artmaktadır. Bu faktörler arasında KF popülasyonunun yaşlanması, yeni tedaviler, antibiyotik kullanımının artması, tanı testlerinin gelişmesi ve yeni bakteri türleri keşfedildikçe taksonomik değişikliklerin yapılması yer almaktadır. KF'de karşılaşılan diğer düşük prevalanslı organizmaların çoğunun klinik önemi ve tedavi stratejileri için kanıtlar hakkında literatürde daha az bilgi yer almaktadır (7).

P. aeruginosa'nın neden olduğu KF'nin akut solunum yolu alevlenmeleri, genellikle farklı mekanizmalarla etki eden iki ajan içeren ikili antibiyotik ile tedavi edilir (Tablo 1). Tedavi süresi ise genellikle 2 haftadır. *Pseudomonas spp.* ve diğer fermente olmayan gram-negatif basillerin duyarlılık testi güvenilirliği düşük olduğundan tedaviyi yönlendirmek için tek başına kullanılmamalıdır. Bu nedenle antibiyotik seçimi hastanın bireyselleştirilmiş tedavi yanıtına göre düzenlenmelidir (9). *B. cepacia* kompleksinin tedavisi genellikle çok zordur ve suşlar mevcut tüm antibiyotiklere dirençli olabilir. Bu koşullar altında, genellikle kombinasyon tedavisi gereklidir. Bu hastalarda hızla ölümcül bir nekrotizan pnömoni olan "Cepacia sendromu" gelişebilir. Bununla ilgili yapılan bir

TABLO 2 İnhale Antipsödomonal Antibiyotikler

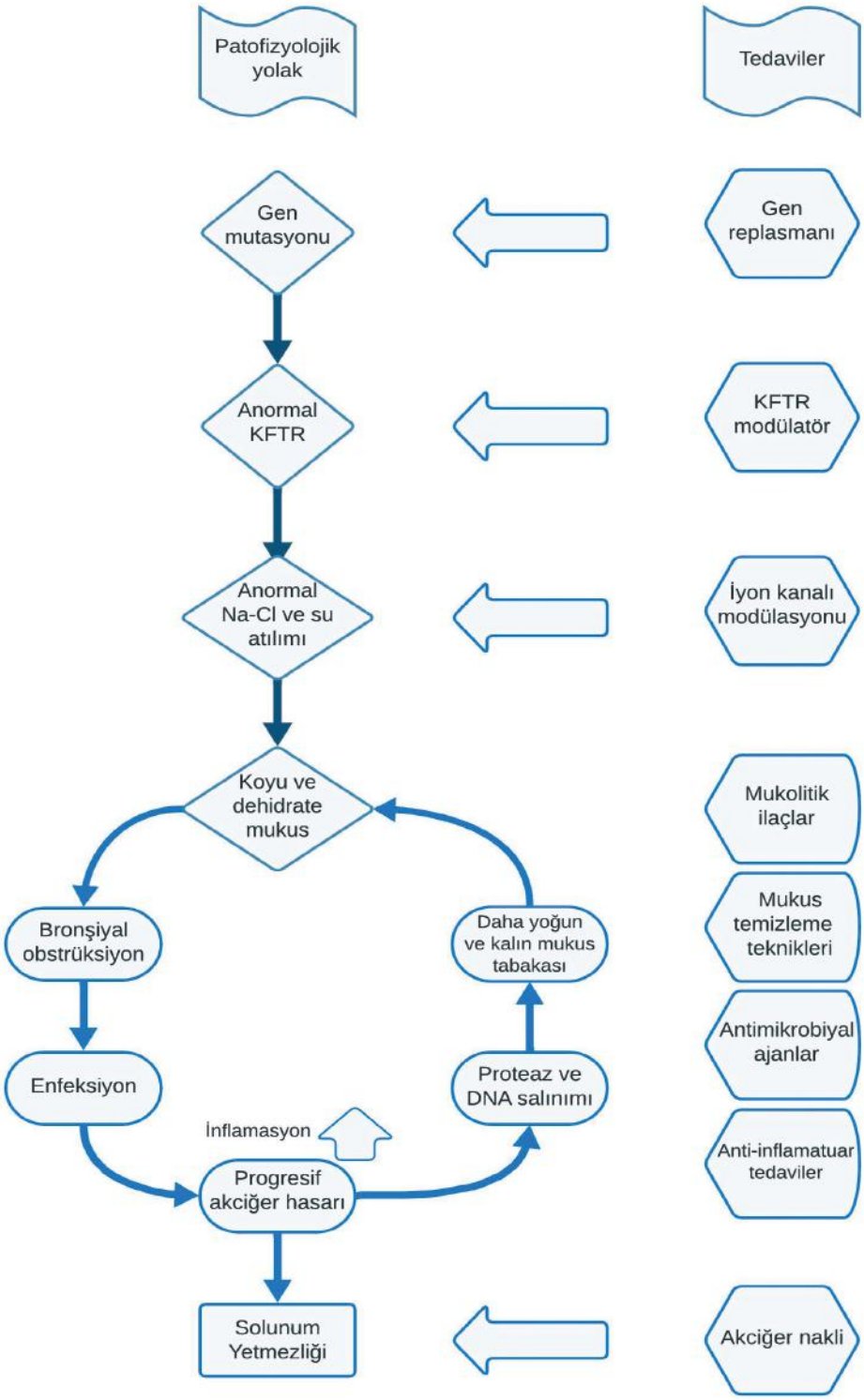
Antibiyotik	FDA Onaylı Olan	Geliştirme Aşamasında Olan	Endikasyon Dışı Kullanımı Olan
Aminoglikozidler	- Tobramisin inhalasyon solüsyonu - Tobramisin kurutoz inhaler	- Liposomal amikasin	- Gentamisin
β-Laktamlar	- Aztreonam inhalasyon solüsyonu	-	- Seftazidim
Florokinolonlar	-	- Levofloksasin aerosol - Liposomal siprofloksasin - Siprofloksasin kuru toz inhaler	-
Fosfonik asitler	-	- Fosfomisin/tobramisin aerosol	-
Polimiksinler	-	-	- Kolistimetat

nılması önerilmektedir. Ülkemizde aztreonam mevcut değildir. Türkiye'de inhale kolistinin toz içeren flakonu mevcuttur. Günde iki kez 50-75 mg olmak üzere jet veya ultrasonik nebülizatör ile 3-4 mL serum fizyolojik içinde uygulanır. Kolistin flakonu oda sıcaklığında saklanmalıdır. Rekonstitüsyon çözeltisi buzdolabında (2°C-8°C) saklanabilir ancak 7 gün içinde kullanılmalıdır. Öksürük ve bronkospazm yapabilir. Diğer ülkelerde nebülizasyon amaçlı süspansiyon veya doğrudan inhale edilen kuru toz içeren kapsül formları da mevcuttur (29). Bilinen antibiyotiklerin inhalasyona özgü formülasyonlarının geliştirilmesi ve test edilmesi, IV formülasyonların geçici kullanımıyla ilgili temel bir sorunu ele almaktadır. Bu formülasyonlar genellikle parenteral uygulama için güvenli kabul edilen ancak kronik olarak doğrudan hava yoluna uygulandığında güvenli olmayabilecek stabilize edici yardımcı maddeler (örn. Etilendiamin tetraasetik asit-EDTA, sülfitler) içermektedir (30). Bununla birlikte, inhaler antibiyotiklerin sürekli kullanımına belirgin bir zayıflatılmış yanıtın gözlemlenmesi, daha fazla antibiyotik seçeneğine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. KF için çeşitli nebülize antibiyotikler ve tedavi rejimleri bulunmasına rağmen, farklı hasta özelliklerine göre en uygun inhale antibiyotiğin nasıl seçileceğine dair net bir öneri yoktur. Son zamanlarda, inhale antibiyotiğin ayda bir değiştirildiği bir tedavi stratejisi olan sürekli alternatif inhale antibiyotik tedavisine artan bir eğilim vardır. Bu stratejinin KF hastalığının klinik sonucunu iyileştirmek için önemli bir strateji olabileceği öne sürülmüştür ancak uzun vadeli etkinlik verileri mevcut değildir (27). Bu nedenle inhaler antibiyotiklerin etkinliğini ve güvenliğini gösteren geniş çaplı verilere ve yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Tablo 2).

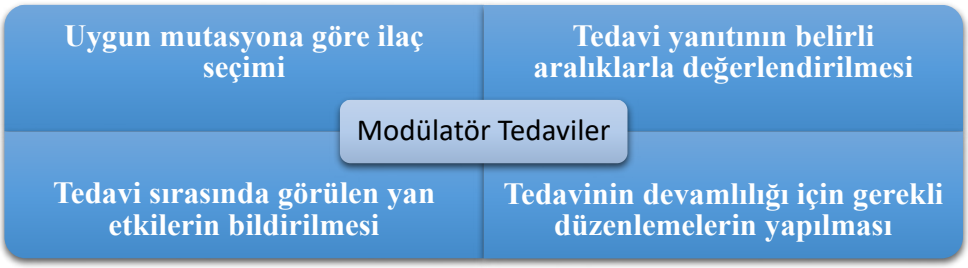
KF hastaları, antivirülans ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle makrolidlerle de kronik tedavi görmektedir. Daha önce makrolidlere doğal olarak dirençli olduğu düşünülen *P. aeruginosa*'nın geleneksel bir besiyeri yerine ökaryotik bir ortamda test edildiğinde duyarlı hale geldiği gösterilmiştir. Bu nedenle, 4 Avrupa KF merkezinden alınan 333 KF izolatında, hastane kökenli pnömoni hastalarından alınan 48 izolatla karşılaştırmalı olarak spesifik makrolid direnç belirleyicileri araştırılmıştır. Ribozomal mutasyonların KF izolatlarında oldukça yaygın olduğu, epidemik klonlarda yayılabildiği, bu nedenle oral makrolidlerin dikkatli kullanımını savunmaktadır (31).

Eradikasyon

Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu daha kötü semptomlar ve ilerleyici akciğer fonksiyonu kaybı ile ilişkili olduğundan, kronik enfeksiyon gelişimini önlemek gerekir. İlk ediniminin büyük ölçüde üst hava yollarıyla sınırlı olduğu ve hava yollarında yaygın olmadığı ve biyofilm oluşturmamış bakteriyel patojenlerin yükünün daha düşük olduğu görülmektedir (32-33). Dolayısıyla, antibiyotiklerin bu bakterileri öldürerek enfeksiyon kalıntısı bırakmama (yani eradikasyon) potansiyeli



ŞEKİL 1 Kistik fibrozis patofizyolojisi ve akciğer tutulumuna yönelik tedavi seçenekleri (3 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).



ŞEKİL 2 KFTR modülatör tedavilerinde dikkat edilmesi gerekenler.

kullanılmasını gerektirir. Örnek olarak en sık görülen mutasyon olan F508del'in protein taşınma sürecinde bozukluğa yol açması hem de iyon kanalı fonksiyonunda bozukluğa neden olması sebebi ile grup 2 ve grup 3 özelliklerini taşımaktadır. Mutasyon gruplarının özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Güçlendiriciler (potentiators), hücre yüzeyinde yer alan KFTR'nin cAMP aracılı kanal geçişini güçlendirerek ve kanalın açık kalma süresini artırarak daha fazla klor geçişini sağlamaktadır. Düzelticiler (correctors) ise hücre içi sinyal trafiğini düzenleyerek, KFTR proteininin hücre yüzeyine iletilme sürecini iyileştirir.

KFTR modülatörlerinin etkileri, KFTR mutasyonlarına, kullanılan modülatör kombinasyonuna ve bireysel klinik özelliklere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir KFTR modülatör tedavilerinde dikkat edilmesi gerekenler Şekil 2'de sunulmuştur.

Geliştirme aşaması açısından alanda öncü olan bir KFTR güçlendirici etken madde olan ivacaftor, başlangıçta sınıf 3 mutasyon G551D'nin en az bir kopyasını taşıyan hastalar için geliştirilmiş ve bu hastalar üzerinde çalışılmıştır. Ivacaftor, hücre yüzeyindeki kusurlu KFTR proteinine bağlanan ve klorür kanalını açan ve açık kalmasını sağlayan, böylece klorün içinden akmasını sağlayan bir güçlendiricidir. 2012'de FDA (Food and Drug Administration) onayı alarak kullanılan ilk modülatör tedavi olmuştur. Yapılan araştırmalarda henüz tedavinin ilk haftalarında akciğer fonksiyonlarında önemli ölçüde düzelme, bazal ölçümlere göre FEV1'de anlamlı artış, pulmoner alevlenme sıklığında azalma, hastaların semptomlarında gerileme, ter testinde düşüş, beden kitle indeksinde yükselme izlenmiştir. İvacaftor tedavisine yanıt veren 97 mutasyondan birine sahip olan, 6 yaşından büyük kistik fibrozis hastalarının 2x150 mg dozunda yağlı besinlerle ilacı kullanması önerilmektedir. Kalydeco ile görülen en sık yan etkiler, baş ağrısı, orofaringeal ağrı, üst solunum yolu enfeksiyonu, burun tıkanıklığı, karın ağrısı, nazofarenjit, ishal, döküntü, bulantı ve baş dönmesi olarak kayıtlarda yer almaktadır (3, 4, 14, 15).

Lumakaftor ve ivakaftor kombinasyonu olarak 2015'de FDA onayı alarak kullanılan Orkambi, her iki allelinde F508del mutasyonu olan 1 yaş üstü KF'lilerde endikedir. Lumakaftor düzeltici olarak, KFTR proteininin işlevsel şeklini almasına ve hücre yüzeyine ulaşmasına ve orada daha uzun süre kalmasına yardımcı olur. Ancak lumakaftorla bile KFTR proteininin yalnızca üçte biri hücre yüzeyine ulaşabilmekte ve bu proteinler, klorün membrandan geçmesine izin verecek kadar açılmamaktadır. Lumakaftorun, KFTR proteini üzerindeki kapıyı açık tutabilen ve KF semptomlarını azaltmak için yeterli klorün geçişine izin veren güçlendirici madde ivacaftor ile birleştirilmesinin altında bu hedef yer almaktadır. 12 yaş üstü hastalarda Lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg formu bulunmaktadır ve 12 saat ara ile 2'şer tablet alınması (2x2) önerilmektedir. Yan etki olarak nefes darlığı, nazofarenjit, bulantı, ishal, üst solunum yolu enfeksiyonu, yorgunluk, kanda kreatin fosfokinaz artışı, döküntü, şişkinlik, burun akıntısı, grip benzeri şikayetler izlenebilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda kan basıncında yükselme gibi etkiler görülebildiği için bu açıdan dikkat edilmelidir (16, 17).

Modülatör tedaviler Avrupa ve ABD'de farklı ticari isimler ve kombinasyonlar ile kullanılabilmektedir (Tablo 2). 2018'de Avrupa'da EMA (European Medicine Agency) tarafından onaylanan

Sinüs mikrobiyotasının KF hastalarında alt solunum yolu mikrop içeriği ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Sinüs mikrobiyotası stabil olan KF hastalarının, stabil olmayan hastalara göre daha az pulmoner alevlenme yaşadıkları belirlenmiştir. Bu sonuç üst solunum yollarından, özellikle sinüslerden belli bir süreklilikle, sık aralıklarla alınacak örneklerin, mikrobiyota stabilitesini izlemek ve alevlenme gelişmesini öngörmek açısından değerli olabileceğini düşündürmektedir.

Öksürük sürüntüleri özellikle erişkin hastalarda daha sık görülen fungal etkenlerin ve non-tüberküloz mikobakterilerin (NTM) izolasyonu için uygun değildir (5, 6).

Balgam çıkaramayan hastalardan alınan orofarengial kültürün alt solunum yolu mikroorganizma içeriğini ne ölçüde yansıttığına yönelik çocuk hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda orofarengial kültürün pozitif prediktif değerinin yüksek olduğu ancak negatif sonucun alt solunum yollarında bir patojen olmadığını dışlayamayacağı belirlenmiştir. Erişkin KF hastalarında ise boğaz kültürlerinin tanı amaçlı kullanımı valide edilmemiştir (2).

Nazal sürüntü örnekleri alt solunum yolunun bakteriyel ve fungal etkenleri için tercih edilmemelidir. Viral etkenlerin izolasyonu için boğaz sürüntüsü ve/veya nazal sürüntü örnekleri alınabilir. Özellikle NTM ve *Aspergillus fumigatus* izolasyonu için orofarengial sürüntü örnekleri yerine BAL tercih edilmelidir.

KF hastasının uygulanan antimikrobiyal tedaviye yanıt vermemesi ve non-invaziv yöntemlerle etkenin izole edilememesi durumunda BAL ile örnek alınması düşünülebilir.

Balgam çıkaran erişkin hastalarda balgam örneğinin tam bir mikrobiyolojik değerlendirmesinin (kültür ve antibiyogram) yılda en az bir kez, tercihan 3 ayda bir yapılması önerilmektedir. NTM açısından da yılda bir kez kültür yapılarak değerlendirilmesi önerilir (7).

Alınan örneklerin steril kapta veya uygun taşıma ortamında laboratuvara iletilmesi önemlidir. Özellikle balgam örneklerinin oda ısısında 2 saatten fazla bekletilmesi kolonize olan solunum yolu mikrobiyotasının aşırı üremesine neden olur ve etkenlerin izolasyonu zorlaşır. Örneğin laboratuvara ulaştırılması 2 saati aşacaksa +2-8°C'de 24 saate kadar bekletilebilir. Sürüntü örnekleri laboratuvara iletilirken pamuklu eküvyonun tüpteki koruyucu taşıma ortamına daldırılmış olduğu kontrol edilmelidir (1).

Mikroskopik İnceleme

KF hastaları dışında, balgam örneklerinin Gram boyalı mikroskopik incelemesi, kültürün tanıdaki geçerliliğini arttırır ve uygun olmayan örneklerin reddedilerek gereksiz kültürlerin azaltılmasını ve gereksiz antimikrobiyal tedaviyi önler. KF hastalarında ise Gram boyalı mikroskopik incelemeyle sınıflama yapılmaz ve Gram boyama sonucuna göre balgam örneği reddedilmez (1).

Balgam örneğinin mikobakteriler açısından değerlendirilmesinde mikroskopik inceleme özellikle kültür negatif hastalarda değerli olabilir. Mikobakteri kültürü pozitif pek çok örneğin de aside dirençli basil açısından mikroskopi negatif olabileceği akılda tutulmalıdır. *Mycobacterium tuberculosis*'in aksine yayma negatifliği NTM açısından bulaş riski olmadığı yönünde değerlendirilmemeli, çapraz bulaş olabileceği bilinmelidir. Mikroskopik değerlendirmede auramin-fenol boyama, Ziehl-Neelsen'e göre daha üstündür (2).

Konvansiyonel Kültür ve Diğer Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Düzenli olarak yapılan mikrobiyolojik sürveyans KF'de tedaviyi yönlendirmede, tedavinin etkinliğini değerlendirmede ve süreç içinde yeni kazanılan mikroorganizmaları izlemede önemlidir. Solunum yolu örneklerinin kültürü halen en sık kullanılan klasik tanı yöntemidir. Etken bakterinin kültür ortamında üretilmesi antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasını da olanaklı kılmaktadır.

Kistik fibrozis mikrobiyolojisi rutin klinik mikrobiyoloji uygulamaları içinde ayrı bir yere sahiptir. KF balgam örneklerinde bulunan mikroorganizmaların belirlenmesi özellikle KF balgam

yılında yapılan 49 hastayı içeren bir çalışmada *B. cenocepacia* ile enfekte olanlarda kronik enfeksiyon gelişme yüzdesi B. *multivoransa* göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Her iki grupta da Cepacia sendromuna bağlı ölümler görülmüştür. *B. cenacapia* enfeksiyonu olan hastalarda sağkalım P. *aeruginosa* ile enfekte gruba kıyasla anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Bu durum farklı genomovarların kronik enfeksiyon geliştirme ve sağkalım üzerine farklı etkisi olduğunu düşündürmektedir (17). Yapılan başka bir çalışmada epidemik olmayan *B. cenocepacia* suşu veya B. *gladioli (*filogenetik olarak Burkholderia *cepacia* kompleksine ait değildir) ile enfekte olanlarda akciğer nakli sonrası mortalite daha yüksek saptanmıştır (18). Bu suşlarla enfeksiyon öyküsü varlığı akciğer nakli açısından rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir (19).

Kistik fibrozis hastalarında *Burkholderia cepacia* kompleksi dışında diğer gram negatif bakteriler de enfeksiyon etkeni olarak saptanabilmektedir. Örneğin S. *maltophilia* bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve yoğun bakımlarda ventilatör ilişkili pnömonide nozokomiyal fırsatçı patojen olarak rol almaktadır (20).

Achromobacter (Alcaligenes) *xylosoxidans* kistik fibrozis olgularında saptanan bir diğer gram negatif bakteridir. S. *maltophilia* ile benzer şekilde, sıklıkla nozokomiyal fırsatçı patojen olarak karşımıza çıkmaktadır (20). *Ralstonia spp.* ve *Pandora spp.* kistik fibrozisli hastalarda saptanan prevelansı ve klinik etkisi tam olarak bilinmeyen patojenlerdir (21, 22).

Non-tüberküloz Mikobakteriler

Genel toplumda non-tüberküloz mikobakterilerin (NTM) prevelansı artmaktadır ve Avrupa Kistik Fibrozis Derneği Rehber Komitesi balgam üreten her bireye en az yılda bir kez non-tüberküloz mikobakteri için kültür yapılmasını önermektedir. Kronik makrolid kullanılması planlanan hastalara ise tedavi başlangıcında, tedavinin 6. ayında ve tedavi sonrasında yılda bir kez kültür bakılmasını önermektedir. Non-tüberküloz mikobakteri için pozitif kültür oranı 20'li yaşlara kadar artış göstermekte iken sonrasında plato çizmektedir. 2019 yılında pozitif kültür oranı %13.9 iken 2020 yılında bu oran %10 olarak saptanmıştır. En sık saptanan etkenler *Mycobacterium avium complex* (MAC) ve M. *abscessus*'dur (2). Yapılan bir çalışmada kronik NTM enfeksiyonunun özellikle de M. *abscessus* ile kronik enfeksiyonun kistik fibrozisli hastalarda zamanla akciğer fonksiyonlarında kötüleşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada NTM üremesi olan bireylerin bakteriyel kültürlerinde *Stenotrophomonas spp.* ve *Aspergillus spp.* üremesinin daha sık olduğu gözlenmiştir (23).

KİSTİK FİBROZİSTE AKUT PULMONER ALEVLENME TEDAVİSİ

Kistik fibrozis akut alevlenmeler ile seyreden kronik ilerleyici bir hastalık olup akut alevlenme döneminde uygun tedavi ile yönetilmesi pulmoner fonksiyonları korumak ve hasta yaşam kalitesi açısından önerilmektedir. Pulmoner alevlenmeler hastaların klinik bulgularının kötüleştiği klinikte öksürük, balgam miktarında artış, ateş, nefes darlığı gibi semptomlarla kendini gösteren klinik dönemlerdir ve yönetiminin bir ayağını da antibiyotik tedavisi oluşturmaktadır (24). Antimikrobiyal tedavi ile saptanan mikroorganizmaların eradikasyonu, kronik enfeksiyon gelişimini önlemek ve pulmoner alevlenmeleri tedavi etmeyi amaçlamaktadır (1, 25).

Kistik fibrozis ile takipli hastalar için sürveyans açısından en az 3 ayda bir rutin kontrollerinde balgam kültürü alınması, balgam çıkarmayan hastalardan balgam söktürücü ile örnek alınması ya da boğaz sürüntü örneği alınması önerilmektedir. Hastanın alevlenme ile başvurması durumunda bu kontrollerde alınan kültürlerdeki patojen ve duyarlılık sonuçlarına, hastanın önceki alevlenmeleri sırasında kullanılan tedavi ve alınan yanıta göre tedavi planlanması, yakın zamanlı kültürü yoksa kültür tekrarlanması tavsiye edilmektedir (26, 27).

TABLO 1 ABPA ve Aspergillus sensitizasyonu için Önerilen Klinik Tanı Kriterleri

Kriter	Aspergillus Sensitizasyonu	ABPA*	
		Klasik Olgu	Minimal Tanısal Kriterler
Başka bir nedene bağlı olmayan akut veya subakut pulmoner semptomlar (öksürük, wheezing, akciğer fonksiyonlarında azalma, balgam artışı)	+ / -	+	+
Serum IgE >1000 IU/mL		+	+ (>500)
Aspergillus için pozitif deri testi (>3 mm çapında kabartıklık) veya serumda pozitif Aspergillus'a özgü IgE antikoru (>0.25 IU/mL)	+	+	+
A. fumigatus'a karşı pozitif presipitan antikorlar veya serumda Aspergillusa özgü IgG antikorları		+	
Akciğer grafisinde veya BT'de antibiyotik tedavisi ve fizyoterapi ile düzelmeyen yeni değişiklikler		+	
Total eozinofil sayısı >500/µL		+	

*Hong G, 2022'den alınmıştır.

rekombinan *A. fumigatus* allerjenlerinin duyarlılığı optimal değildir, tanıda allerjen panelinin kullanılması duyarlılığı arttırır. Bir meta-analizde BT'de yüksek atenüasyonda mukus saptanmasının özgünlüğünün %92, rekombinan rAsp f4 ve f6 antijenlerinin özgünlüğünün ise %89-97 olduğu gösterilmiştir (15).

KF hastalarında ABPA'ya yaklaşım, akut alevlenmelerin önlenmesi, pulmoner inflamasyonun azaltılması ve son dönem fibrotik hastalığa ilerlemenin önlenmesi amaçlarını güder. Yeterli veri olmamasından dolayı tedavi, KF olmayan astmalı ABPA hastalardaki gibi uygulanmaktadır. Günümüzde ABPA saptanan KF hastalarının ilk basamak tedavisi oral kortikosteroidlerdir, ama bu hasta grubunda oral kortikosteroidlerin yararına ilişkin randomize kontrollü çalışma yoktur. Tedavide kortikosteroidlerin istenmeyen etkilerinin de yönetimi zorunludur. Puls intravenöz kortikoidsteroidlerin bu kronik etkilerden kaçınmada günlük tedaviye göre üstün olabileceği ileri sürülmüştür (16). Her ay art arda 3 gün 10-20 mg/kg/gün intravenöz prednizolon uygulamasının çok kısıtlı sayıda hastada serum IgE düzeyini azalttığı, akciğer fonksiyonlarını düzelttiği, semptomların azalmasını sağladığı gösterilmiştir (17, 18).

Kortikosteroidlerle beklenen klinik yanıt elde edilmez ya da hasta steroid bağımlı hale gelirse mantar yükünün azaltılması amacıyla antifungal tedavi denenebilir. KF olmayan ABPA'lı hastalarda itrakonazol ile yapılan iki randomize kontrollü çalışmada, gereken kortikosteroid dozunda ve eozinofilik inflamasyonda azalma, serolojik ve klinik düzelme olduğu gözlemlenmiştir (19). Dikkat edilmesi gereken bir konu, budenosid ile eşzamanlı itrakonazol tedavisidir. Budenosid ile birlikte itrakonazol alan 25 KF hastasının 11'inde adrenal yetmezlik geliştiği bildirilmiştir (20). Bunda itrakonazolün budenosid metabolizmasını inhibe ederek düzeylerini artırması ve böylelikle ACTH salıverilmesinin baskılanmasının rol oynadığı düşünülmektedir. KF'de azol tedavisi başlamadan önce olası ilaç etkileşimlerine de dikkat edilmelidir. KFTR modülatörlerinden ivakaftor, tezakaftor ve eleksakaftor esas olarak CYP3A aracılı oksidasyon yoluyla metabolize olur. Triazol ilaçların hepsi CYP3A inhibitörüdür; bu nedenle her iki ilaç birlikte verilecekse doz ayarlaması gerekir. KF hastalarında iyi tasarlanmış, yeterince güçlü, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarla antifungal tedavinin yerinin değerlendirilmesi gereklidir.

Son yıllarda anti-IgE antikorlarının ABPA tedavisinde başarıyla kullanıldığına ilişkin yayınlar olmakla birlikte KF hastalarında veri kısıtlıdır. Az sayıda olgu bildiriminde ABPA'lı KF hastala-

TABLO 4 NTM Hastalığının Etkene Yönelik Tedavisi

Patojen	Tedavi
MAC	Makrolid, rifampisin, etambutol ± streptomisin/amikasin im
M.kansassi	Rifampisin, etambutol, isoniazid veya rifampin, makrolid, etambutol
M. szulgai, M. malmoense, M. xenopi	MAC benzeri
M. simiae	Antibiyotik duyarlılık sonucuna göre

tedavi başarısızlığını da beraberinde getirir. Dolayısıyla uygun planlama yapılmadan tedaviye başlamak gereksiz maliyet ve morbiditeye neden olacaktır. Ayrıca, diğer KF harici hastalarda haftada 3 kez uygulanabilen makrolid tedavisine, KF grubunda mutlaka günlük devam edilmelidir. Diğer bir husus ise, imkanlar ölçüsünde terapötik ilaç izleminin yapılmasıdır. Hacettepe'de deneyimimiz, KF ile yaşayan kişilerde meropenem, vorikonazol ve linezolid'in farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin farklılık sergileyebildiğini göstermektedir.

KF ile yaşayan kişilerde NTM akciğer enfeksiyonunun tedavisine karar vermeden önce alevlenme tablosu, klinik kötüleşmeye neden olabilecek diğer enfeksiyonlar dışlanmalı, gerekirse tedavi edilmelidir. Adjuvan cerrahi, mikrobiyal yükü azaltacağından uygun olgularda düşünülebilir. Akciğer cerrahisi kararı vermeden, akciğer rezervinin iyi tanımlanması gerekir. Gene, etkin solunum fizyoterapisi ile NTM ilişkili belirtilerde azalma, klinik düzelme sağlanabilir. Balgam çıkarmayı kolaylaştırıcı yaklaşımlar, semptomlarda azalmaya neden olabilir. Ülkemizde henüz inhalasyon yoluyla kullanılan lipozomal amikasin preparatı yoktur. Binaenaleyh, ülkemizde özellikle MAB tedavisinde kullanılabilecek seçenekler kısıtlıdır. KF grubunda yönetiminde güçlük çekilen MAB enfeksiyon tedavisi Tablo 5'te özetlenmiştir.

TABLO 5 Makrolid Direncine Göre MAB Enfeksiyonu Tedavisi (27)

Makrolid Mutasyon	Makrolid İndüklenen	İlaç Sayısı	Tercih Edilen İlaçlar	Doz
Yok	Yok	İndüksiyon ≥3	En az 1 parenteral, oral 2 ilaç Amikasin, azitromisin, imipenem (veya sefoksitin), klofazimin, tigesiklin, linezolid (veya tedizolid) Omadasiklin Bedaquilin	Günlük
		İdame ≥2	Oral veya inhaler 2-3 ilaç Azitromisin, klofazimin, linezolid, tedizolid, inhale amikasin Omadasiklin, bedaquilin	Günlük
Yok	Var	İndüksiyon ≥4	1-2 parenteral, oral 2 ilaç Amikasin, azitromisin, imipenem (veya sefoksitin), klofazimin, tigesiklin, linezolid (veya tedizolid) Omadasiklin Bedaquilin	Günlük
		İdame ≥2	Oral veya inhaler 2-3 ilaç Azitromisin, klofazimin, linezolid, tedizolid, inhale amikasin, Omadasiklin, bedaquilin	Günlük
Var	Var/yok	Makrolid dirençli MAB tedavisi gibi		Günlük
Var	Var/yok	Kurtarma tedavisi	İmipenem + sefazolin veya cefazoline + ceftazidime + elde olan oral/inhaler ajanlar	Günlük



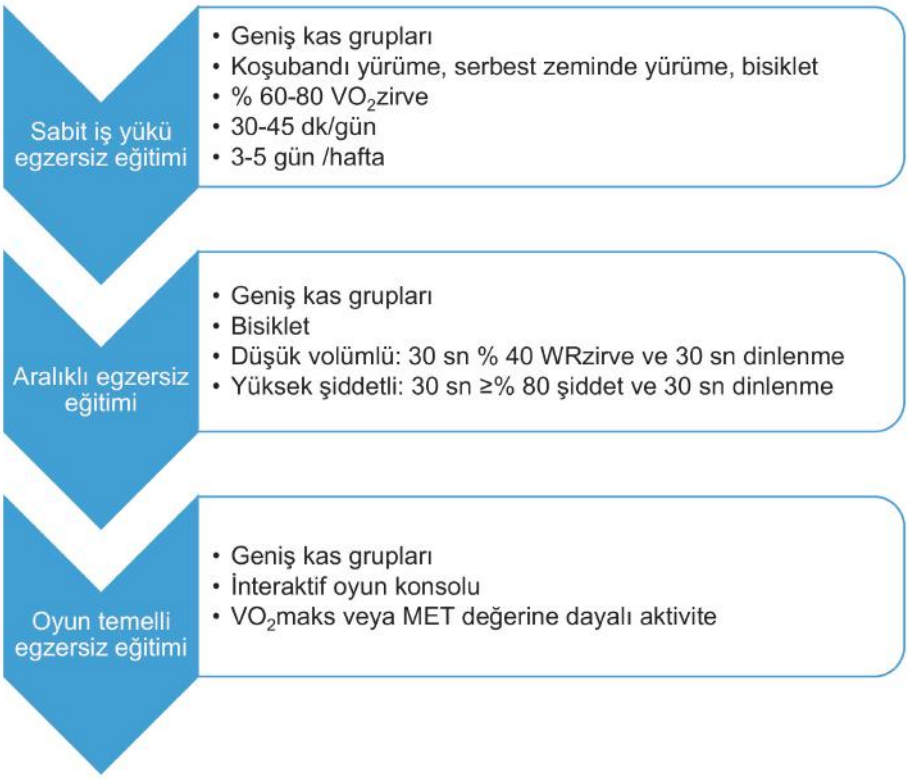
ŞEKİL 1 Erişkin kistik fibroziste pulmoner rehabilitasyonun bileşenleri

zukluğunun varlığı belirlenebilir. Bazı KF hastalarında egzersiz sırasında atım volümünü artırmadaki yetersizlik, egzersiz kapasitesini kısıtlayabilir (3). KF'de egzersiz sırasında hipoksemi ve kardiyak disritmi ortaya çıkabilir (2, 5).

Periferal kaslarla ilişkili faktörler egzersiz sırasında önemli rol oynar. Erişkin KF'de fiziksel kondüsyonsuzluk görülebilir (3). Düşük egzersiz kapasitesi ile birlikte görülen yüksek kan laktat düzeyleri ve erken kas yorgunluğu, egzersizin kaslar ile ilgili faktörler nedeni ile kısıtlandığını gösterebilir. Periferal kas fonksiyon bozukluğu, KF'ye özgü olabilir veya günlük fiziksel aktivite düzeylerinin azalmasına bağlı olabilir (6).

Kas zayıflığı, erişkin KF hastalarında ortaya çıkan önemli sistemik sonuçlardan biridir. Hafif ve orta şiddette akciğer fonksiyon bozukluğu olan stabil erişkin KF hastalarında, istirahat kas kontraktilite indeksi azalma eğilimindedir. Sağlıklı yaşıtları ile karşılaştırıldığında ortaya çıkan bu farklılık, kuvvet quadriseps kası kesit alanına göre ifade edildiğinde ortadan kalkmaktadır. Erişkin KF'de kas yorgunluğu ve altta yatan mekanizmalar (uyarma-kasılma eşleşmesindeki değişiklikler) sağlıklı kontrollere benzerdir. Bu sonuçlar, erişkin KF'de intrinsik iskelet kası anormallikleri yerine, düşük kas kütlesi gibi faktörlerin etkili olduğuna işaret etmektedir (7).

Erişkin KF'de kas kütlesi kaybı, yetersiz beslenme, sistemik inflamasyon, kortikosteroid kullanımı ve düşük fiziksel aktivite düzeyi gibi birçok faktör, kas fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (8). Ekstremite kas boyutu ve kasılma fonksiyonu özelliklerini değerlendiren güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde, erişkin KF'li bireylerin, sağlıklı kontrollere göre daha küçük quadriseps kası boyutu ve daha düşük el kavrama kuvvetine sahip olduğu belirtilmektedir. Ek olarak, el kavrama kuvvetinin solunum fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, KF'de solunum fonksiyonlarında oluşan kötüleşmenin kas atrofisine katkıda bulunan bir faktör olabileceğini göstermektedir (9).



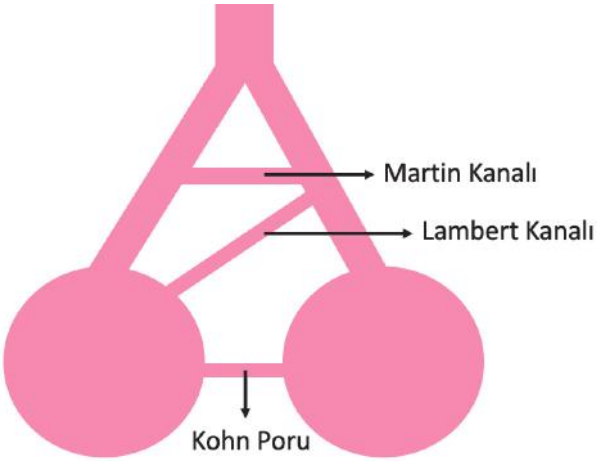
ŞEKİL 5 Erişkin kistik fibroziste aerobik egzersiz eğitimi uygulamaları (VO_2zirve: zirve oksijen tüketimi, $W_R$zirve: zirve iş yükü, VO_2maks: maksimal oksijen tüketimi, MET: metabolik eşitlik)

Aerobik egzersiz eğitimi, orta şiddetteki egzersizin, seans boyunca kesintisiz sürdürüldüğü sürekli egzersiz eğitimi (sabit iş yükü eğitimi) ve aralıklı egzersiz eğitimi biçiminde uygulanabilir (Şekil 5). Son yıllarda oyun temelli yaklaşımlar da ön plana çıkmaktadır.

Orta Şiddetli Sabit İş Yükü Egzersiz Eğitimi (Sürekli Egzersiz Eğitimi)

Aerobik egzersiz eğitimi, egzersiz eğitiminin yükleme, özelleşme, kişisel farklılıklar ve geridönüşlülük prensipleri gözetilerek uygulanır. Yükleme prensibine göre bireye özgü egzersiz eğitiminde fizyolojik etkilerini ortaya çıkarabilecek uygun eğitim iş yükünün seçilmesi gerekir. Egzersiz eğitimi klasik anlamda belirli bireye özgü iş yükünün kesintisiz devam ettirildiği sürekli egzersiz eğitimi biçiminde uygulanır. Koşu bandı veya bisiklet ergometresinde 30-45 dakika süre ile sabit metabolik şiddette egzersiz sürdürülür. Genellikle VO_2zirve değeri veya zirve kalp hızı (KHzirve) değerinin %60-80'ine karşılık gelen iş yükü seçilir (11, 38, 41). Eğitim iş yükü sıklıkla KPET sonuçlarına göre belirlenir (2). %70 maksimal kalp hızı (KHmaks) düzeyindeki egzersizin haftada üç gün, ideal olarak günde 60 dakika yapılması önerilir (41). KPET'e ulaşılamadığında saha testleri sonuçlarına göre de aerobik egzersiz eğitimi programı oluşturulabilir.

Hastaların egzersiz şiddetine alışmaları ve güvenlik göstergelerini (kalp hızı, SpO_2 ve efor algısı) takip etmeyi öğrenmeleri için, başlangıçta hastanın pulmoner rehabilitasyon birimine ayaktan başvurduğu doğrudan gözetimli egzersiz seanslarının uygulanması gerekir. Hasta aerobik egzersiz seansı için otonomi geliştirdiğinde, evde ve diğer ortamlarda egzersizlerini başarı ile uygulayabilir. Egzersiz modalitesi ve egzersiz eğitimi ortamının seçiminde bireyin tercihleri göz önünde



ŞEKİL 1 Kollateral havayolları.

Mukusun taşınması; havayolu epitelinin bütünlüğüne ve işlevine, mukusun miktarına ve viskozitesine, parçalama stresine bağlıdır.

Havayolu temizleme teknikleri; kollateral ventilasyon, eşit basınç noktası, asenkron ventilasyon gibi fizyolojik mekanizmaları ve ekspiratuar akış hızının artırılması, yerçekiminin kullanılması, toplam havayolu kesit oranının azaltılması, anlık havayolu basınç değişimleri ve havayolu titreşimleri gibi yöntemlerin biri veya birkaçını temel alarak etki etmektedir (6).

Havayolu temizleme teknikleri KF'li bireylerde mukus tıkaçlarını azaltır, mukusta meydana gelebilecek inflamatuar süreçleri ve bakteriyel kolonizasyonu azaltır, bronşiyal duvarı ve havayolu epitelini korur. Hava akışını iyileştirirken havayolu obstrüksiyonunu ve direncini azaltmayı amaçlar (1).

KF'de sekresyonların akciğerden atılımı, solunum fonksiyonlarını iyileştirmek, hastalığın progresyonunu yavaşlatmak ve yaşam kalitesini artırmak için önemlidir (21). Bu nedenle hastaların düzenli olarak havayolu temizliği yapmaları önerilmektedir. Havayolu temizliğinde çeşitli havayolu temizleme tekniklerinden yararlanılmaktadır (Tablo 1).

Solunum Egzersizleri

Solunum kaslarından olan diyafragma solunum fonksiyonlarını etkileyen birincil solunum kasıdır. Ekspirasyon sırasında abdominal kaslar tarafından desteklenen diyafragmanın etkinliği artırılmış

TABLO 1 Havayolu Temizleme Yöntemleri

Solunum Teknikleri	Yardımcı Cihaz Gerektiren Teknikler	Geleneksel Havayolu Temizleme Teknikleri
Aktif Solunum Teknikleri Döngüsü	PEP Tedavi	Postural Drenaj
Otojenik Drenaj	Osilatuar PEP Tedavi	Manuel Teknikler
Lateral Postürde glottis açık yavaş ekspirasyon (ELTGOL)	Yüksek Frekanslı Göğüs Duvarı Ossilasyonu	
	İntrapulmoner Perküsif Ventilasyon	
	Mekanik İn-eksüflasyon	

Poliklinik vizitleri sırasında hastaların mahremiyeti korunmalı ve muayeneler için ayrı odalar tahsis edilmelidir (8). Özellikle ortak bekleme odalarının kullanımından kaçınılmalıdır. KF hastalarına özel, multidisipliner poliklinik çalışma saatleri sunulmalıdır, böylece hastalar tedaviye kolayca erişebilirler.

KF merkezleri, hastaların kabulu sırasında diğer hastalardan izolasyonu sürdürebilmelidir ve çapraz enfeksiyon riskini en aza indirmek için enfeksiyon kontrol önlemleri sıkı bir şekilde uygulanmalıdır (8). Muayene odaları ve ekipmanlar, her hasta muayenesinden sonra %70'lik alkolle temizlenmelidir ve uygulanan temizlik faaliyetleri için kontrol listeleri kullanılmalıdır (10).

Yatan hasta servislerinde hastalara kişisel tuvalet ve banyosu olan özel oda olanakları sunulmalıdır ve kabul sırasında herhangi bir ek ücret ödemeden kullanabilecekleri kolaylıklar, örneğin televizyon, internet erişimi, web kameralı dizüstü bilgisayar ve fitness ekipmanı vb. sağlanmalıdır (10). Hastaneye yatış durumunda, hastaların günde en az altı saat boyunca ziyaretçi kabul etmelerine izin verilmeli ve aileleri için KF konaklama seçenekleri sunulmalıdır.

Poliklinik kontrolleri sırasında farklı uzmanlar tarafından yapılan muayeneler arasındaki bekleme süresi 30 dakika ile sınırlandırılmalıdır, bu da hastaların bekleme sürelerini azaltır ve tedavi sürecini hızlandırır (10).

Polikliniklerde ve acil durumlarda hastaların hızla değerlendirilebilmesi ve enfeksiyon kontrolünün en üst düzeyde sağlanabilmesi için yeterli hasta yatağı olmalıdır. Acil ve planlı yatış kararı alınan hastaların uygun şekilde yönetilebilmesini sağlamak için gerekli kapasite sağlanmalıdır. Çapraz enfeksiyon önlemlerine uygun şekilde düzenlenmiş yatan hasta servislerinde yataklar her zaman acil kabuller için hazır bulundurulmalıdır (10).

KF merkezi, çocuklara ve ebeveynlere ulusal yönergeler ve protokoller doğrultusunda teşhis, bakım ve danışmanlık sunmalıdır.

Tedavi Planları

İdeal bir kistik fibroz merkezi, her hastanın özel ihtiyaç ve hastalık şiddetine göre bireyselleştirilmiş tedavi planları geliştirmelidir. Tedavi planları, ilaçlar, hava yolu temizleme teknikleri, beslenme desteği ve egzersiz programlarının bireyselleşmiş uygun bir kombinasyonunu içerir.

Merkez, hastalara rutin kontroller, acil durumlar ve danışmanlık için kolay erişim sağlamalıdır. Hastaların bireysel ihtiyaçlarına uygun olarak düzenli olarak kontrol edilmeleri gerekmektedir. Rutin randevular, hastalığın şiddetine bağlı olarak her 2 ila 3 ayda bir yapılmalıdır (2). Yeni teşhis konulan bebekler daha sık kontrole çağrılmalıdır (başlangıçta her 1-2 haftada bir).

Yılda bir kez, sorumlu klinisyen tüm tıbbi tedaviyi hastayla birlikte değerlendirmelidir. Hangi tedavi ve testlerin gerekli olduğu ve bunların hafta sonu yapılıp yapılamayacağı konusunda hastalarla net bir iletişim kurulmalıdır. Hastaların değerlendirilip tedavi kararı alındıktan sonra, acil tedavi süreci başlatılmalı ve planlanmış tarihten itibaren en fazla 7 iş günü içinde bir yatış kabulu gerçekleştirilmelidir (10). Ani başvuru durumunda, bakımın devamı garanti edilmelidir. Acil bir kanama durumunda, embolizasyon haftanın 7 günü ve 24 saat içinde yapılabilmelidir (10).

Yatan hastalar, haftada en az iki kez, kistik fibrozis konusunda uzmanlaşmış bir hekim tarafından değerlendirilmelidir. Yatan hastalar için hekim, her gün güncel bilgilerle bilgilendirilmelidir. Bu süreçler, hastaların en iyi sağlık hizmetine erişimini sağlamak amacıyla titizlikle uygulanmalıdır.

KF merkezi, ilaç uygulamasına ilişkin protokollere sahip olmalıdır (10). Hastane servisi hemşireleri, kistik fibrozis hasta bakımını etkili bir şekilde sağlamak için intravenöz ilaç uygulama konusunda eğitimli ve deneyimli olmalıdır.

KF merkezi, ilaçların yararlı etkileri ve yan etkileri, olası tedavi seçenekleri ve komplikasyonları hakkında dijital veya yazılı bilgi sunmalıdır. Örneğin aminoglikozitlerle tedavi edilen tüm hastalara tedaviye başlamadan önce ve sonra odyometri testi yapılmalıdır (10). Hastaneden taburcu olduktan sonra, devam edilmesi gereken ilaçlar konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Dispne Yönetimi

Semptomlar arasında dispne hastalığın ilerleyici doğası gereği ileri evredeki KF hastalarında en temel semptomdur. Dispne hissi artmış solunum eforunun, hasta tarafından rahatsız edici bir durum olarak farkına varılmasıdır. FEV1 ve zorlu vital kapasitedeki (FVC) azalma ile birlikte dispne hissi belirgin hale gelmektedir. Dispne fizyolojik ve psikolojik etkenlerin birbiri ile etkileşimi sonrası ortaya çıkan bir semptomdur (17). Patofizyolojik yönü ile değerlendirildiğinde ise dispne başlıca dört temel sorundan kaynaklanır (18);

a) Hastanın solunum eforunun artması
b) Solunum kas kuvvetinin azalması
c) Ventilasyon gereksinimin artması
d) Santral algı değişikliği.

Nefes darlığı; sinüzit, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), üst solunum yolu tıkanıklığı, göğüs duvarı mekaniğindeki değişiklikler, astım, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, noktürnal hiperkapni veya hipoksemi, fiziksel kondisyon eksikliği veya pulmoner hipertansiyon gibi bir dizi ek sebepten de kaynaklanabilir (18). Tüm bu olası sebepler göz önünde bulundurularak, semptoma yönelik tedavi uygulanmalıdır. Dispnenin değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan yöntemler; nefes darlığına bağlı gelişen kaygı ve anksiyetinin değerlendirilmesi, hastanın mevcut semptomunun günlük yaşam aktiveleri üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi, efor-egzersiz kapasitesi üzerine etkisi ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesidir (19). Dispne değerlendirilmesinde klinikte en sık kullanılan ölçekler; modifiye BORG skalası, görsel analog skala, sayısal derecelendirme skalası ve "Medical Research Council" (MRC) skalasıdır. Hastalardan dispne şiddetini düzenli olarak değerlendirmeleri kapsamlı bakım planının bir parçası olarak istenmelidir ve hastanın bildirdiği dispne şiddeti düzenli olarak tıbbi kayıtlara kaydedilmelidir. Hastaların dispne hissine bağlı oluşan kaygı ve karşılanmamış ihtiyaçları sorgulamalıdır. Hastalarda dispne palyasyonunu hedefleyen tedavilerde yan etki profili göz önünde tutularak tedavilerin belirli hedefleri karşılayıp karşılamadığı, hasta ve klinisyen tarafından tekrarlayan değerlendirmelerle uygulanmalıdır (19).

TABLO 2 İlerlemiş KF hastalarında dispne palyasyonu (Amerikan Toraks Derneği'nin Solunum Hastalıkları ve Kritik Hastalarda Palyatif Bakım Kılavuzundan uyarlanmıştır) (11).

Hafif Dispne	Orta Dispne	Ağır Dispne
*Eşlik eden patolojilerin tedavisi	*Eşlik eden patolojilerin tedavisi	*Eşlik eden patolojilerin tedavisi
†Psikososyal faktörlerin tedavisi	†Psikososyal faktörlerin tedavisi	†Psikososyal faktörlerin tedavisi
	‡Pulmoner rehabilitasyon	‡Pulmoner rehabilitasyon
	Anksiyolitik tedavi	Anksiyolitik tedavi
		Fan yöntemi
		Opioidler
		NİMV

NİMV: noninvaziv mekanik ventilasyon

*Anemi, plevral efüzyon, konjestif kalp yetmezliği, hava yolu tıkanıklığı, hipoksemi, bronkospazm, bronş obstrüksiyonu gibi ek patolojiler tedavi edilmelidir.

†Anksiyete için rahatlama teknikleri, dikkat dağıtma, aktivite modifikasyonları, davranış modifikasyonları ve solunum stratejileri kullanılmalıdır. Depresyon için davranış terapisi, antidepresanlar veya ikisinin kombinasyonu kullanılmalıdır.

‡Pulmoner rehabilitasyon; egzersiz eğitimi, psikososyal destek, beslenme tedavisi, oksijen tedavisi, farmakolojik tedavi (bronkospazmı azaltmak için) ve panik kontrolünü içeren hasta eğitimini içerir.

Tıbbi işlemlerle İlişkili Anksiyete

KF ile yaşayan bireyler yaygın anksiyete bozukluğu yanı sıra tıbbi prosedürlerle ilgili olarak da kaygı yaşayabilirler. KF hastalarının birçoğu beslenme tüpleri, periferik kateterler, PICC (pik) kateteri yerleştirilmesi gibi tıbbi prosedürlere maruz kalırlar. Bu prosedürlerin uygulanacağına dair beklenti kaygısı ve prosedür sırasında yaşanan korku bu bireylerde oldukça yaygın olarak görülür. Tıbbi prosedürler konusunda gergin hissetmek doğaldır, ancak bazı KF'li kişilerin tıbbi prosedürlerden önce yaşadığı abartılı korku veya fobik düzeydeki kaçınma davranışları, KF'nin etkilerini doğru yönetmekle ilgili müdahalelerin zamanında ve uygun bir biçimde gerçekleştirilmesinin önünde engel oluşturur ve mutlaka etkin bir biçimde tedavi edilmesi gerekir.

Anksiyete bozukluğunun tedavisi anksiyetenin ne kadar hafif veya şiddetli olduğuna bağlıdır, bilişsel davranışçı terapi, ilaç tedavisi veya her ikisini de içerir. Bilişsel davranışçı terapi, kişinin gerçekçi olmayan veya tedavi uyumunu ve ruhsal iyilik halini bozucu özellikteki düşünceleri, duyguları ve davranışlarını tanımlamasına ve değiştirmesine yardımcı olabilir. Bu türden düşünce, duygu ve davranışları belirledikten sonra, kişi bunlara meydan okuyabilir ve yerlerine daha etkili düşünce ve davranışları zaman içinde koyabilir. Bilişsel ve davranışçı önerilere ek olarak gevşeme ve derin nefes alma tekniklerinin de bu terapi sürecinde öğrenilmesi ile kaygı düzeyinin kişinin baş edebileceği düzeye azaltılması sağlanabilir.

Bilişsel davranışçı öneriler, gevşeme ve nefes egzersizleri uygulanamadığında ya da kaygı düzeyini yeterli biçimde azaltamadığında ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Bu ilaçlar genellikle antidepresan olarak bilinse de, anksiyete yaşayan kişilere yardımcı olmada da oldukça etkilidirler. Anksiyeteyi tedavi etmek için yaygın olarak reçete edilen antidepresan ilaç sınıfı seçici serotonin geri alım inhibitörleridir (SSGİ'ler). SSGİ'lerin kaygı düzeyini azaltıcı etkileri iki hafta içinde başlayabilir ancak tam etkilerini iki ila üç ay içinde deneyimlenir.

Tıbbi İşlemlerle ilişkili anksiyete zaman zaman fobik düzeye varabilir ve kişi işlem planı olduğunda ya da böyle bir olasılığın varlığını düşündüğünde bunaltı yaşayabilir, bunaltıya bağlı olarak işlemin gerçekleştirilmesine izin veremeyebilir. Belirli durumlardan veya işlemlerden korkanlar için, işlem öncesinde, sırasında ve sonrasında neler beklenmesi gerektiği hakkında yaşa uygun, destekleyici bir dil kullanarak ayrıntılı bir konuşma yapmak endişeleri azaltabilir. Kademeli maruz bırakma, sistematik duyarsızlaştırma ve maruz bırakma ve tepki önleme teknikleri parasempatik sinir sistemi aktivasyonu yoluyla gevşemeyi sağlama, kaygı uyandıran uyaranlara karşı duyarsızlaşmaya ve öz yeterliliği artırmaya yardımcı olmak için kullanılan tekniklerdir.

Diğer faydalı teknikler arasında prosedür bölgesinin uyuşturulması, bakım veren tarafından rahat pozisyon verilmesi, aktif dikkat dağıtma (örneğin, erişkinde video seyretme, çocuklar için en sevilen oyuncak vb) yöntemleri yer alır. Kişinin sahip olduğu başa çıkma becerileri ve iş birliğini sağlayan davranışlarına atıfta bulunma ve bunları pekiştirmeyi sağlayan görüşmeler işe yarayabilir. KF Ruh Sağlığı Kılavuzları, bilişsel davranışsal müdahalelere yeterince yanıt vermeyen prosedürel anksiyete için kısa süreli olarak benzodiyazepin (lorazepam) kullanımını önermektedir (9).

Sosyal Anksiyete Bozukluğu

KF ile yaşayan bireylerin etkilenebildikleri bir başka anksiyete bozukluğu da sosyal anksiyete bozukluğudur. Sosyal anksiyete, sosyal ve/veya performans gerektiren durumlarında olumsuz değerlendirilmekten veya reddedilmekten duyulan yoğun kaygı veya korkuyu içerir ve bu deneyimlerden kaçınmaya yol açar. İlgili durumu beklerken ya da hayal ederken ya da durum sırasında kişide hızlı kalp atış hızı, mide bulantısı, terleme ve nefes almada zorluk gibi yoğun fiziksel yakınmalar ortaya çıkabilir. Sosyal anksiyete, sağlık ekipleriyle iletişim ve ilişki kurmada, uygun sosyal destek arayışında zorluklara yol açabilir ve KF ile yaşayan bireyler diğer insanların KF hakkında olumsuz değerlendirmeleri olduğuna inandıklarında okulu ve işyerini terk etmek isteyebilirler (10). Bilişsel davranışçı müdahaleler bu tür kaygıların ele alınmasında en etkili yöntemdir.

Majör Depresyon

Kistik fibrozis gibi kronik hastalıkları olan kişilerde klinik düzeyde depresyon gelişme riski genel topluma göre yüksektir. Depresyon tedavi edilmediğinde bireyin hastalığını etkin bir biçimde yönetmesi ile ilgili becerilerini ve yaşam kalitesini çok yönlü olarak azaltır.

Kistik fibrozis ile yaşamanın birçok yönü ve yaşamı üzerindeki etkileri kişiyi üzebilir. Bu duygular, hastalığın etkileriyle mücadele ederken, kişinin sağlığıyla ilgili yeni durumlar yaşandığında gelip gidebilir. Klinik düzeyde depresyon zorlayıcı durumlara verilen üzüntü, endişe gibi doğal ruhsal tepkilerden farklıdır. Depresyon tedavi edilmediğinde aylar veya yıllar gibi uzun bir süre devam edebilir. Depresyon geçiren kişiler kendilerini umutsuz hissettikleri ve normalde zevk aldıkları şeylere olan ilgilerini kaybettikleri uzun dönemler geçirebilirler. Tedavi edilmeyen depresyon hem fiziksel hem de ruhsal iyilik halini etkiler hem de kişinin kendisine bakmayla ilgili becerilerini azaltır. Beden kitle indeksleri düşebilir, hastaneye yatış sayıları artabilir.

Yorgunluk veya kilo kaybı gibi bazı depresyon belirtileri aynı zamanda KF belirtileri olabilir. Depresyonu tanıyabilmek için kişinin aşağıdaki belirtilerden beşi veya daha fazlası iki hafta veya daha uzun süreyle yaşayıp yaşamadığına bakılmalıdır:

- Üzüntü
- Enerji kaybı
- Umutsuzluk veya değersizlik düşünceleri
- Önceki zamanlarda sevilen şeylerden zevk alamama
- Konsantrasyon sorunları
- Kontrol edilemeyen ağlama
- Karar verme sorunları
- Sinirlilik
- Normalden daha fazla uyumak
- Uykuya dalma veya uykuyu sürdürmede güçlük
- Açıklanamayan ağrı ve sızılar
- Mide ağrıları veya diğer sindirim sorunları
- Cinsel istek ve ilgi kaybı
- Baş ağrıları
- İştahsızlık ve kilo kaybı ya da aşırı iştah ve ilişkili kilo alımı
- Ölüm, İntihar düşünceleri ve İntihar girişimleri

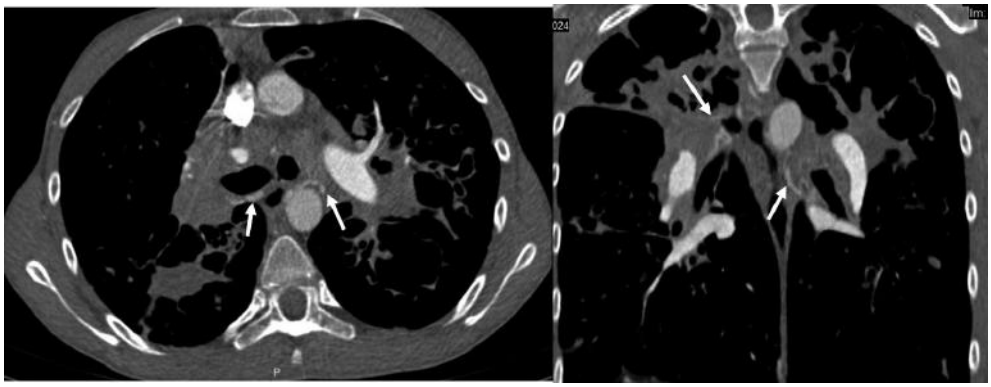
KF'li bir ergenin depresyon yaşama olasılığı akranlarına göre neredeyse 2,5 kat daha fazladır. Ergenlerin ve genç yetişkinlerin depresyon yaşama olasılığı 12 yaşından küçük çocuklara ve 30 yaşının üzerindeki yetişkinlere göre, kadınlarda depresyon görülme olasılığı erkeklere göre daha yüksektir (1).

Depresyon tedavisi oldukça etkilidir ve depresyonu olan kişilerin %80 ila 90'ı tedaviye iyi yanıt verir. Tedavi, depresyonun ne kadar hafif veya şiddetli olduğuna bağlıdır ve psikoterapi, ilaç tedavisi veya her ikisini de içerebilir. İlaç tedavileri arasında en yaygın kullanılan antidepresanlar seçici serotonin geri alım inhibitörleridir. Lumacaftor içeren bir Kistik Fibrozis Transmembran Regülatörü (KFTR) modülatörü ile birlikte kullanıldığında sitalopram, essitalopram ve sertralin dozunun artırılması gerekebilir (5). Ayrıca, depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir takviye olan sarı kantaron ve duygudurum stabilizasyonu için de kullanılan bir antikonvülzan olan karbamazepin gibi güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin ETI'nin etkinliğini önemli ölçüde azaltması beklenmektedir ve bu KFTR modülatörü ile kullanılmamalıdır (11).

Depresyon tedavisi için en yaygın olarak uygulanan psikoterapi türü bilişsel davranışçı terapi (BDT) dir. BDT, Bilişsel davranışçı terapi, kişinin gerçekçi olmayan veya tedavi uyumunu ve ruhsal iyilik halini bozucu özellikteki düşünceleri, duyguları ve davranışlarını tanımlamasına ve değiştirmesine yardımcı olabilir.

Masif hemoptizi klinik olarak stabil ve stabil olmayan olarak ayrılmaktadır. Stabil olmayan hastalarda ilk basamak entübasyon ve bronkoskopidir. Bronkoskopi kanama tarafını belirlemek, pıhtı ekstraksiyonu sağlamak, hemorajiye sebep olan arteriyel yapıları ilaçlarla, direkt tamponadla ya da ablasyonla durdurmaya olanak sağlamaktadır. Ek olarak havayolu açıklığını korumak için selektif entübasyonu kolaylaştırmaktdır. Endobronşiyal tedaviler genellikle hastayı BAE için stabil hale getirmek için kullanılmaktadır (9). Masif hemoptizi ile gelen stabil hastalarda ise kanama lokalizasyonu için BT anjiyografi (BTA) yapılmalıdır. Bazı merkezlerde hemoptizi protokolü olarak da adlandırılan bu protokolde ortotopik, ektopik bronşiyal arterleri ve aortobronşiyal kollateraleri görüntülemek amacıyla arteriyel fazda görüntüler supraklavikuler bölgeden renal arterlerin çıkım seviyesine kadar alınmaktadır. BTA'nın akciğer parankim değişikliklerini, havayollarının durumunu ve en önemlisi endovasküler tedavi için hedef olan bronşiyal ya da non-bronşiyal arteriyel yapıların anatomisini göstermedeki rolü literatürde çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır (10).

Tedavide (Şekil 1) girişimsel radyologlar işlem öncesi elde olunmuş BTA görüntülerini ayrıntılı değerlendirerek bronşiyal arterlerin lokalizasyonlarını çaplarını aortobronşiyal kollaterallerin varlıklarını değerlendirmelidir. Öncesinde bronkoskopi yapılmış ise bronkoskopide elde olunan bilgiler multi disipliner olarak tartışılmalıdır. İşlem için en sık femoral arter aracılı akses tercih edilmekle birlikte hastanın anatomisine göre radyal arterden de akses sağlamak mümkündür. Temel anjiyografi prensiplerine göre normal ve aberran anatomik orijinleri anlamak için önce arkus aortodan ve inen aortadan aortogramlar elde olunması esas olsa da BTA görüntüleri varlığında artık çoğu girişimselci tarafından hem işlem süresini hem radyasyon dozunu azaltmak amacıyla tercih edilmeyebilmektedir. İşlem öncesi ayrıntılı anamnez, bronkosopi ve BTA görüntüleri beraber değerlendirildiğinde direkt hedef arteriyel yapının selektif kateterizasyonu genellikle tercih edilmektedir. Farklı konfigürasyonlara sahip 4-5F tanısal kateterler ile selektif kateterizasyon sonrası anjiyografik görüntüler elde olunarak patolojik bulgulara göre embolizasyon gerçekleştirilmektedir. Anjiyografik olarak patolojik sayılan bulgular; hipertrofiye arterlerin varlığı, bronşiyal arter anevrizması, parankimal neovaskülarite, hiperemi ve aktif ektravazasyondur (9). Aktif ekstravazasyon çok nadir görülen bir bulgu olup yokluğu embolizasyonu engellememelidir. Bronşiyal arter hipertrofisi ve parankimal hiperemi geç evre KF hastalarının neredeyse tamamında izlenmektedir. Anjiyografik görüntüler bronkopulmoner fistüller (bronşiyal arter ile pulmoner arter ya da ven arası bağlantılar) açısından dikkatlice değerlendirilmeli ve şantların boyutu ve hızına göre embolizan ajan seçilmelidir. Tanısal anjiyogramlar sırasında dikkat edilmesi gerekilen bir diğer durum tehlikeli hedef dışı embolizasyona neden olabilecek damarlardır. Bunların başında anteriyor spinal arter (Ademkiewicz) ve diğer spinal arterler gelmektedir. Spinal arterler interkostabonşiyal trunkusdan orijin alabilir ya da onlarla anastomozlar içerebilir. Klasik görünümleri tel tokaya benzediğinden deneyimli gözler için ayrımları kolaydır ancak her zaman bu tipik görünüme sahip olmayıp spinal kord trasesinde yer alan her arteriyel yapıya



ŞEKİL 1 25 yaşında kadın kistik fibrozis hastasında aksiyel ve koronal BTA görüntülerinde genişlemiş bronşiyal arterler izlenmekte (beyaz oklar)

plörodez nedeniyle kanamada artış, frenik sinir hasarı ve yapışıklıklar nedeniyle mevcut akciğerin rezeksiyonunda zorluk görülebilir. Plörodez işleminin ise göğüs tüpünden uygulanması yerine VATS ile uygulanması önerilir. VATS uygulaması başarıyı arttıracaktır. Ancak, bu hususta yeterli kanıt yoktur. Akciğer nakli ihtimali düşünülerek pnömotoraksta agresif tedavilerden kaçınılmalıdır. Hastanın mevcut medikal tedavilerine devam edilmelidir. Pnömotoraksa bakteriyel kolonizasyon sebebiyet vermiş olabileceğinden antibiyoterapinin tedaviye eklenmesi gerekebilir (27).

Hemoptizi

Hemoptizi kistik fibrozisin seyrinde sıktır. 5 yıllık bir dönemde %9 prevelansa sahiptir (28). Akciğer fonksiyonları hemoptizi atağını takiben kötüleşir ve kötü prognoz göstergesidir. Değerlendirilmesi zor olsa da, hemoptizi miktarına göre 24 saatte <5 mL hafif 5 ile 240 mL orta ve >240 mL masif olarak sınıflandırılabilir. Masif hemoptizi kistik fibrozis hastalarının %4'ünde görülür. Hayatı tehdit eden bir durumdur. Ölümcül seyreder. Masif hemoptizisi olan hastalar genellikle aynı yil içerisinde ölürler. Bu nedenle akciğer nakli mutlaka öncelikli olarak düşünülmelidir (27.28).

Hafif hemoptizide çizgi şeklinde kan bulunurken masif hemoptizide hastada hipotansiyon, hava yolu obstrüksiyonu, hastada boğulma hissi ve solunum yetmezliği görülür.

Genellikle, arterial kökenli özellikle de bronşial arter ve dallarından kaynaklıdır. Kronik inflamasyon ve enfeksiyonlar sonucu bronşial arterlerde genişleme görülür. Bronşial arter klasik seyrinde T5-6 seviyesinde aortadan köken almasına rağmen çeşitli anatomik varyasyonların olabileceği unutulmamalıdır. Bu durum özellikle de bronşial arter embolizasyonu sırasında akılda tutulmalıdır (29). İnflamasyonun vasküler sistemi etkilemesi uzun zaman alacağı için hemoptizi komplikasyon olarak ileri yaşta görülür. Çocuk popülasyonda nadirdir. Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür. Hemoptizi akciğer enfeksiyonunun bir semptomu olarak değerlendirilmelidir (30). Özellikle, balgam kültürlerinde S.aureus varlığı masif hemoptizi için risk faktörüdür (31). *Stenotrophomonas, Achromobacter, Pandorea*, ve *Ralstonia* gibi dirençli patojenler hemoptizi vakalarında izole edilmişlerdir (32). *Aspergillus* türleri ile gelişen kronik enfeksiyonlarda masif hemoptizi için risk faktörü olduğu gösterilmemiştir (33). K vitaminin emilim bozukluğu görülen malabsorpsiyonlarda ve karaciğer sirozunda pıhtılaşma fonksiyon bozukluğu görüleceği için masif hemoptizi görülmektedir (28). Diyabet varlığı da masif hemoptizi için risk faktörüdür (31).

Hemoptizi varlığında antibiyoterapi mutlaka başlanmalıdır. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar trombosit fonksiyonlarını bozduğundan dolayı tedaviden çıkartılmalıdırlar. Masif hemoptiziler hariç olmak üzere diğer tedavilere (aerosol salin tedavisi, fizyoterapi ile postüral drenaj, BiPAP tedavisi gibi.) devam edilir. Masif hemoptizilerde öncelik hastanın stabilitesini korumak, hava yolu açıklığını sağlamak ve kan kaybını replase etmek olacaktır. Solunum yetmezliği olması durumunda hasta geniş çaplı entübasyon tüpü ile entübe edilerek entübasyon tüpünden aspirasyon sağlanmalıdır. Sonrasında, kanamanın lokalize edilmesi gereklidir. Fiberoptik bronkoskopi masif hemoptizilerde başarısız olabilir bu durumda rijid bronkoskopi uygulamak gerekebilir. Hemoptizi protokollü toraks bilgisayarlı tomografisi eğer hasta stabil ise kanama odağı belirlemek ve genişlemiş bronşial arterlerin lokalizasyonlarını tespit etmek için faydalı olacaktır. Soğuk salin uygulaması, topikal hemostatik ajanların tatbiki veya balon ile oklüzyon hemoptizinin geçici kontrolünü sağlamakta faydalı olabilir. Traneksamik asit i.v veya oral olarak verilir. Bronşial arter embolizasyonu kanama kontrolünde etkili ve başarılı bir yöntemdir. Bazı durumlarda birkaç seans gerekebilir. %90'dan fazla olguda başarılı olduğu görülmüştür. En istenmeyen komplikasyonu ise anterior medüller arterin embolize edilerek spinal kord iskemisinin gelişmesi durumudur. İntravenöz vazopressör ajanlar kullanımı ile hemoptizinin kontrolüne dair olgular bulunmaktadır. Yan etki olarak sistemik hipertansiyon ve bronkokonstrüksiyon görülebilir (34). Rekombinant aktif faktör VII hemofili hastalarında tedavi olarak önerilse de masif hemoptizide de kullanılabilir (35,36). Cerrahi tedavide en son basamak olup tüm yöntemler denenip başarısız olduysa gündeme getiril-

Tam bir değerlendirme, akciğer hastalığının ciddiyeti, anatomisi, beslenme durumu, kırılganlık derecesi, eşlik eden hastalıkların varlığı ve ciddiyeti, psikososyal koşullar ve iyileşmeyi ve uzun süreli sağkalımı etkileyen sağlıkla ilgili davranışların değerlendirilmesini içerir (6). Nakil için tam değerlendirmenin zamanlaması, nakil sağlayıcılarının nakil için potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerini, hastanın hastalık gidişatını ve uygun donör için uzun süre bekleme olasılığını değerlendirmesiyle belirlenmelidir. Bazen ani bir düşüş, ideal olmayan koşullar altında sevk edilmeye yol açar. Bu durumlarda, potansiyel bir adayın uygunluğunu diğer adaylara benzer şekilde tam olarak değerlendirmek için her türlü çaba gösterilmelidir. Hastaları bir akciğer nakli merkezine yönlendirmeden önce aralıklı olarak değerlendirmek, hastalığın gidişatını takip etmek ve nakil için kontreindikasyon oluşturan durumları da araştırmak gerekir (6,7).

Değerlendirmede kullanılan tetkikler:
- Spirometri (özellikle FEV_1 değeri, zamanda seyri ile birlikte)
- 6 dakika yürüme testi
- Arter kan gazında $PaCO_2$ değeri
- İstirahatte veya eforla oluşan hipokseminin varlığı
- Pulmoner hipertansiyonun varlığı
- Nutrisyonel statusun değerlendirilmesi
- İntravenöz antibiyotik gerektiren yılda kaç alevlenme olduğu
- Masif hemoptizi varlığı
- Pnömotoraks varlığı
- Semptomların progresyonu
- Pozitif basınçlı ventilasyon tedavisi gerektiren hastalık alevlenmesinin varlığı

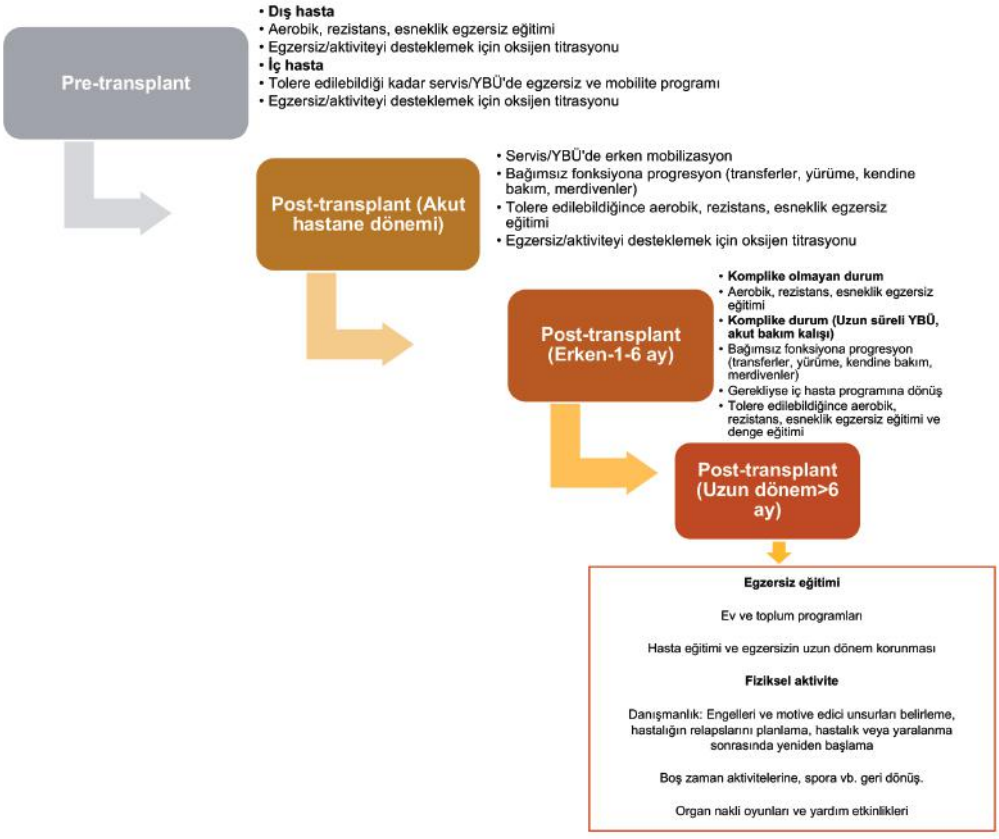
İlerlemiş KF hastalığı olan veya FEV_1'i %40'a yaklaşan ve yukarıdaki kriterleri karşılamayan ancak ağır hastalığa daha hızlı ilerlemeyle ilişkili başka özellikler gösteren bireyler de olabilir (3). Bunlar:
- Kistik fibrozda daha kötü prognoz ve/veya hastalık progresyonu ile ilişkili ek klinik belirtiler.
- Sık pulmoner alevlenmeler
- Bir saniyedeki zorlu ekspirasyon hacminde hızlı düşüş
- Egzersiz veya uyku ile ilave oksijen ihtiyacı
- Takviyeye rağmen kötüleşen malnütrisyon
- Yönetimi zor mikroorganizmalarla enfeksiyon
- Kistik fibrozis ile ilişkili diyabet
- Pnömotoraks
- Yoğun bakım ünitesine yatış veya bronşiyal arter embolizasyonu gerektiren masif hemoptizi (>240 mL)

Mutlak kontreindikasyonlar: Bu koşullara sahip adaylar, akciğer nakli sonrası başarılı sonuçlar elde etmek için çok yüksek riskli kabul edilir. Çoğu akciğer nakli programı, çok istisnai veya hafifletici durumlar dışında bu risk faktörlerine sahip hastaları nakletmemektedir (6). Bu durumlar aşağıda listelenmiştir:
1. Hastanın nakil konusunda istekli olmaması veya nakli kabul etmemesi
2. Nüks veya kansere bağlı ölüm riski yüksek olan malignitenin varlığı
3. Çoklu organ nakli için düşünülmediği sürece glomerüler filtrasyon hızı <40 mL/dk/1.73m^2 olması
4. Akut koroner sendrom veya 30 gün içinde miyokard enfarktüsü geçirmesi
5. 30 gün içinde inme geçirmesi
6. Çoklu organ nakli için düşünülmediği sürece portal hipertansiyon veya karaciğer sirozunun varlığı
7. Akut karaciğer yetmezliğinin olması

Erişkin Kistik Fibrozisli Hastalarda Akciğer Nakli Bekleme Dönemi ve Preoperatif Pulmoner Rehabilitasyon

Nakil için bekleme listesinde bulunan KF'li hastaların %20-30'u nakil bekleme sırasında ölmektedir (6). Bu problemin en başında sınırlı sayıda organ olmasına rağmen, bekleme listesindeki hasta sayısının fazlalığı da diğer bir nedendir (7). Nakil öncesi ve sonrası rehabilitasyon fazları Şekil 1'de özetlenmiştir (8).

Bir hastanın transplantasyon kararında, transplantasyon olmadan beklenen sağ kalım süresinin transplantasyon sonrası sağ kalımdan daha az olması durumu göz önünde bulundurulmaktadır. Beklenen sağ kalım süresinin aştığı durumlarda transplantasyon kararını uygulayan merkezler olsa da; akciğer yerleştirme puanı olarak adlandırılan sisteme göre listede en çok bekleyen adaya öncelik verildiği durumlarda daha önce uygulanmıştır. Bu bekleme zamanı genellikle 6 ay ile 2 yıl arasında değişmektedir. 2005 itibari ile bu puanlama sistemi değiştirilerek hastanın KF hastalığının dışında özellikleri de önemsenmiştir. Bu özellikler; KF'ye bağlı olarak ortaya çıkan zorlu vital kapasitede (FVC) azalma, PHT, kullanılan oksijen desteği, 6DYT mesafesindeki azalma, pulmoner kapiller köşe basıncı artması gibi özelliklere ek olarak hastanın yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), fonksiyonel düzeyi, serum kreatinin düzeyini de ele almaktadır (7). Bekleme listesine alınmış hastalar arasında, transplantasyon zamanı olarak göğüs kavitesi daha küçük olanlar daha uzun süre beklerken, şiddetli hipoksemi ve akut solunum yetmezliği olan hastaların daha kısa süre beklediği bilinmektedir (9). Bekleme sırasındaki hastalar üç ayda bir tekrar değerlendirilmekte ve medikal



ŞEKİL 1 Nakil öncesi ve sonrası rehabilitasyon fazları (8).

TABLO 4 Akciğer Naklinden Sonra İç Hasta Rehabilitasyon Protokolü

Seviye	Aktiviteler
Seviye 1	Solunum ve gevşeme teknikleri Egzersizler (15-20 tekrarlı, sırtüstü veya uygun olduğunda oturarak, proksimal kasları hedefleyen egzersizler) Omuz fleksiyon, adduksiyon, horizontal abduksiyon* Gövde rotasyonu Kalça/diz fleksiyonu Köprü veya kalça ekstansiyonu Diz ekstansiyonu Ayak bileği pompalama Yürüyüş: Ayakta yürüyüş öncesi aktiviteler (mini çömelmeler, ağırlık aktarma, tek ayakta duruş) En az 30-60 dk. bir sandalyede dik oturma
Seviye 2	Egzersizler (15-20 tekrarlı, ayakta durarak, proksimal kasları hedefleyen egzersizler) Omuz egzersizleri* Hamle egzersizleri Yerinde yürüme Mini çömelmeler, ağırlık aktarma, tek ayakta duruş Parmak ucu kalkma Yürüyüş: Tolere edildiği ölçüde oda içinde ve koridorda yürüyüşler Tolere edildiği sürece bir sandalyede dik oturma
Seviye 3	Egzersizler (15-20 tekrarlı, ayakta durarak, proksimal kasları hedefleyen egzersizler) Baş ve omuz egzersizleri: el bileği ağırlıklarına ilerleme (0.45 kg.)* Parmak ucu kalkma (Mümkün olduğunca tek bacağa ilerleme) Dinamik denge egzersizleri Yürüyüş: Ambulasyonu devamlı 10-15 dk.'ya doğru ilerletme Merdiven adımlama Alt ekstremiteler için soğuma esneme hareketleri ekleme
Seviye 4	Seviye 3'teki gibi egzersiz yapma Ambulasyonu devamlı>20 dk'ya ilerletme Sabit bisiklet: Hafif dirençte 10-20 dk'ya ilerleme (2-3 dk. daha yavaş ısınma ve soğumayı içeren)

*Akciğer nakli hastaları için sternum önlemlerine uyulmalıdır. Akciğer naklinden sonra 1-8 hafta yalnızca hastanın kolları göğsün önünde çaprazlanmış durumdayken vücut pozisyonunun değiştirilmesi ve öksürürken sternumun sabitlenmesi gerekmektedir. Hastalar kollarıyla vücutlarını desteklememeli, kollarını 90°'den fazla kaldırmamalı, yan yatmamalı, ağır nesneleri çekmemeli veya itmemeli, 1,5 kg'dan daha ağır nesneler taşımamalı ve üst vücutlarını döndürmemelidir.

- Eforla SpO_2 >% 88 olacak şekilde oksijen titre edilmelidir.
- Komplike hastalarda transfer ve yürüyüş eğitimi yapılmalıdır.
- Yürüme yardımcıları yüksek tekerlekli yürüteçten, rollator ve daha sonra yürüme yardımcısı olmadan yürümeye doğru ilerlemelidir.

Tablo 4'te akciğer/kalp transplantasyonu sonrası hastalarda kullanılan aktivitenin normal ilerlemesini gösteren bir protokol örneği sunulmaktadır (8,22).

Akciğer nakli sonrası erken dönem rehabilitasyonda dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 5'te özetlenmiştir (8).

Kalp hızı (KH), egzersiz yoğunluğunun doğru bir ölçütünü sağlasa da; yatak mobilitesinden sandalyede dik oturmaya ve son olarak ambulasyona kadar aktivite ilerlemesine ve günlük yaşam aktivitelerine rehberlik edecek ek bilgiler için ventilasyon indeksi, efor algılaması (rate of perceived exertion-RPE) skalası, oksijen saturasyonu (SpO_2) ve solunum frekansını kullanmak yararlıdır (22).

YBÜ ortamında akciğer nakli alıcısının mobilizasyonu; göğüs drenaj tüpü toplama ekipmanı, portatif aspirasyon ünitesi, oksijen silindiri ve pulse oksimetresi gibi gerekli ekipmanları yerleştirmek için bir tekerlekli sandalye veya yürüteç sağlanarak sağlanabilmektedir. Hasta daha sonra

TABLO 1 Standart Donör Kriterleri

• Yaşın <55 olması
• ABO kan grubu uyumluluğu
• Normal akciğer grafisi
• Boyut uyumluluğu
• PEEP: 5 cmH_2O, FiO_2:%100, iken PaO_2/FiO_2'nin >300 mmHg olması
• Sigara içiminin < 20 paket/yıl olması
• Torakal travma olmaması
• Aspirasyon ve sepsis bulgusunun olmaması
• Bronkoskopide pürülan sekresyon bulunmaması
• Balgam gram boyamada mikroorganizma bulunmaması
• Primer pulmoner hastalık/enfeksiyon hikayesinin bulunmaması
• Kardiyopulmoner cerrahi hikayesinin olmaması
• HIV antikoru, HBV yüzey antikoru ve HCV antikorunun "Negatif" olması
• Aktif ya da yakın geçmişte malignite hikayesinin bulunmaması

TABLO 2 Genişletişmiş Donör Şeçim Kriterleri

• Yaşın <65 olması
• Akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı.
• PaO_2/FiO_2'nin <300 mmHg iken alveolar "recruitment" sonrası >300 mmHg olması.
• Yaygın parankimal hasar olmaksızın göğüs travması varlığı.
• Tek taraflı aspirasyon varlığında, karşı akciğer kullanılabilirliği araştırılmalı.
• Kanıtlanmış akciğer hasarının olmaması durumunda sigara içimi
• Entübasyon zamanı ile ilgili kesin bir kısıtlama yoktur (kan gazı iyi olduğu ve infiltrasyon olmadığı sürece).
• Kardiyak cerrahi hikayesi akciğer "harvesting"e engel değil.

300 mmHg üzerine çıkıp çıkmadığı ölçülür (6). Hastanın biyokimya sonuçlarında enfeksiyon parametreleri değerlendirilir. Bu değerlendirmeler sonrası organın kabul edilip edilmeyeceğine karar verilir. Bu parametreler değerlendirilip ret kararı verilecekse çok acele edilmemelidir. Donörün klinik takibine akciğer koruyucu manevralar açısından gereklilik halinde müdahil olunup atelektazilerin oluşmaması varsa iyileşmesi ve baro-travmadan kaçındıracak mekanik ventilatör uygulamaları stratejileri oluşturulur (7). Eğer akılda donör hakkında şüpheler mevcutsa harvest ekibinin yerinde değerlendirmesi esnasında bunlar çözülmeye çalışılır ve son karar harvest ekibi tarafından verilir. Harvest ekibi havayolu yaralanması ve enfeksiyon varlığı açısından (pürülan sekresyon vb.) mutlaka harvest öncesi bronkoskopi yapmalıdır. Harvest işlemine başlandığında operasyon öncesi yapılan fizik muayene ve radyolojik görüntülemelerde gözden kaçabilecek travma, konsolidasyon ve nodüler lezyon varlığı için akciğerlerin her yönden palpe edilmesi gerekir. Recruitment manevraları ile eğer mevcutsa atelektazik alanların düzeltilmesi sağlanmalıdır. Akciğerin kompliyansı; akciğerlerin ventilatör balonu ele alınarak basınçlı şekilde tamamen şişirilip (valsalva manevrası) ventilatör devresinden aniden tamamen ayrılması ile subjektif olarak değerlendirilir (6). Bu aşamalar sonrası donör organı ile alıcı uyumuna kanaat getirilirse akciğerler kabul edilir.

- Toraks BT'sinde aynı taraf akciğerde radyolojik patoloji olmaması,
- Verici olunacak hemitoraks tarafında torasik cerrahi öyküsü olmaması,
- Yakın zamanda viral enfeksiyon öyküsü olmaması,
- Aktif sigara içiciliğinin olmaması,
- Mental sağlığın yerinde olması,
- Üçüncü dereceye kadar akrabalık ilişkisi bulunması,
- Herhangi bir zorlama olmadan organ bağışlamaya kararlı olmalı,
- Donör olmanın riskleri hakkında detaylı olarak bilgilendirilmeli,
- Alıcı için alternatif tedaviler hakkında yeterli bilgi sahibi olmalı.

Canlı donör seçiminde donöre bazı tetkikler yapılarak uygunluk düzeyi değerlendirilmektedir. Bu testleri şu şekilde sıralayabiliriz.

- PA-Akciğer grafi,
- Solunum fonksiyon testi,
- Arter kan gazı (Oda havasında),
- EKG-Ekokardiografi,
- Toraks Bilgisayarlı tomografisi (İnspiryum ve Ekspiryumda),
- Pulmoner BT anjiografi-3 boyutlu yapılandırılmış,
- Prospective cross-match (Anti HLA antikor) (HLA uyumu aranmamaktadır)

Donör seçiminde bir diğer önemli nokta boyut uyumudur. Donörlerden alınacak lobların alıcının ihtiyacını karşılaması ve hacim olarak hemitoraksları dolduracak düzeyde olması için pre-operatif hesaplamalar çok önemlidir. Greftlerin FVC değerleri ve alıcının beklenen FVC değerleri ile hesaplama formülleştirilebilir. Alınacak 2 lobun total FVC değeri; sağ alt lob donörünün FVC değerinin 5/19'u ve sol alt lob donörünün FVC değerinin 4/19'unun toplanmasıyla yaklaşık olarak hesaplanır. Bu değer eğer alıcının beklenen FVC değerinin %45'inden büyükse alıcının ihtiyacının karşılanacağı öngörülür. Daha kesin hesaplama için multidedektör BT ile maksimum inspiryum sonunda çekilmiş 3 boyutlu donör görüntülemelerinden volümetrik ölçüm yapılır ve alıcının beklenen FVC değeri ile kıyaslanır (21-24).

LDLLT'de bekleme süresi olmaması ve planlı bir operasyon olması çok önemli bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca greft iskemi süresinin daha kısa olması, daha az travmatize ve enfekte olmamış bir organ sunumu ve benzer HLA uyumu diğer başlıca avantajlar olarak sayılabilir. LDLLT'de kronik organ reddi tek taraflı olarak kalabilir ve primer greft disfonksiyonu (PGD) görülme oranı daha düşüktür (21-24).

AKCİĞER NAKLİNDE CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR

Akciğer nakli sonrası cerrahi komplikasyonların görülme sıklığı diğer göğüs cerrahisi vakalarına göre yüksektir. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)'ın 2018 verilerine göre 58.925 akciğer nakli alıcısındaki ilk bir aydaki ölümlerin %11,8'ini, bir ayla bir yıl arasındaki ölümlerin %3,5'ini ve ilk bir yıldan sonraki ölümlerin %0,9'unu teknik komplikasyonlar oluşturmaktadır. Bu komplikasyonlar akciğer naklinde görülen morbitide ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. Gelişebilecek komplikasyonlara karşı dikkatli olmak ve erken önlemler mortaliteyi azaltmak için önemlidir (25).

Hava Yolu Komplikasyonları

Akciğer nakillerinde hava yolu anastomozuna bağlı bronş komplikasyonları görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar çoğunlukla donör bronş iskemisinden kaynaklanmaktadır. Greftin kötü korunması, akciğer iskemi-reperfüzyon hasarı, ciddi ödem, rejeksiyon, enfeksiyon, inflamasyon ve uzun süreli pozitif basınçlı ventilasyon risk faktörleridir.

kromozom 7 üzerindeki tek bir büyük gendeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (5,6). Bu mutasyon sonucunda havayolu epiteli, submukozal bezler, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme organlarında bulunan transmembran Cl pompaları işlevlerini yerine getirememektedir. Normal anyon akımı bozulması ile de ekzokrin kanallarda yavaşlayan akım sebebi ile mukus viskozitesi azalarak tıkanıklıklara sebep olmaktadır. Tutulan organa göre sık akciğer enfeksiyonu, diyabetes mellitus, bronşektazi, sinüzit, mekonyum ileusu, distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS), pankreatit, malnütrisyon, biliyer siroz, elektrolit bozuklukları ve büyüme gelişme geriliği gibi çok çeşitli kliniklerle karşımıza çıkabilmektedir (7,8). Akciğer tutulumu ilerleyici olup solunum sistemi semptomları tüm yaş gruplarında en çok görülen bulgulardır. Akciğer hasarının şiddeti hastaların yaşam kalitesini ve prognozunu belirlemektedir. Tedavide antibiyotikler, mukolitik ajanlar, bronkodilatörler, nutrisyonel destek ve solunum fizyoterapisi uygulanmaktadır. Son yıllarda mutasyon sınıfına göre uygulanan modülatör tedavi ajanları (moleküler tedaviler) gündeme gelmiş ve hastaların bu ajanlar ile sağkalımlarının, yaşam kalitelerinin arttığını bildiren çalışmalar literatürde yayınlanmıştır. Ancak yine de son basamak ve de kesin tedavi seçeneği başarılı sonuçların da alındığı akciğer naklidir (6,9,10).

International Society of Lung and Heart Transplantation cemiyeti (ISHLT)'nin son verilerine göre kistik fibrozis (KF) akciğer nakil endikasyonları arasında 3. Sırada yer almaktadır. Pediatrik nakiller özelinde değerlendirildiğinde bu oranın %50'lerin üzerine çıktığı görülmektedir. Ortalama sağkalım ise erişkin olgularda 9.9 yıl, pediatrik olgularda ise 5.6 yıl olarak belirtilmiştir (1,11,12).

Günümüzde enfeksiyon kontrol stratejileri ve modülatör tedaviler sayesinde hastaların yaşam kalitelerinde ve sağ kalımlarında artış sağlanmıştır. Buna rağmen hastalığın nihai tedavisi akciğer nakli olarak kabul görmektedir ve 2 yıllık beklenen sağkalım <%50 olarak ön görülen hastaların akciğer nakli açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Ancak diğer akciğer nakli endikasyonları ile karşılaştırıldığında bu hastalarda bir dizi zorluk ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple nakil ekibinin bu zorluklarla başa çıkabilecek bilgi ve deneyime sahip olması sağkalım açısından önem arz etmektedir (13).

Akciğer naklinin tarihsel sürecince tüm endikasyonlarda tek akciğer nakilleri denenmiş ancak cerrahi ve klinik deneyimin de zamanla artması ile bırakılan nativ akciğerin yaratacağı komplikasyonlardan kaçınmak adına mümkün olduğunda çift akciğer nakli uygulaması tercih edilmeye başlanmıştır. KF hastalarında nativ akciğere ait enfekte sekresyonlar postoperatif süreçte sağlanan immünsüpresyonla birlikte ciddi ve tekrarlayan enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Bu sebeple KF hastalarında özellikle çift akciğer nakli önerilmektedir (10).

Canlıdan akciğer nakli kistik fibrozis hastalarında göz önünde bulundurulması gereken bir başka durumdur. Özellikle hastaların organ bekleme sürecinde yaşamlarını yitirdikleri, organ havuzunun kısıtlı olduğu ülkelerde kadaverik organ nakline alternatif olarak doğmuştur. İki sağlıklı canlı donörden bir sağ ve bir sol lob olmak üzere alınan iki lobun alıcıya takılması ile gerşekleştirilmektedir. Kistik fibrozis, hastaların çoğunlukla pediatrik vakalar olması ve boyut uyumu açısından erişkin donörden alınacak iki adet lob ile transferin gerçekleştirilebilir olması sebebi ile canlıdan lobar akciğer naklinin en yaygın endikasyonudur. Günümüzde donörlere yönelik mortalite ve morbidite riski nedeniyle tüm endikasyonlarda öncelikle kadaverik transplantasyon ağırlıklı olarak tercih edilse de, uygun seçilmiş hasta ve endikasyonlarda canlıdan lobar transplantasyondan faydalanılmaktadır (14).

KF'de Nakil Merkezine Yönlendirilme ve Listeleme Kriterleri

Akciğer naklinde nakil merkezlerine refere edilme ve listeye alınma zamanı operasyonun başarısı ve de hastaya kazandırılacak sağkalım açısından ayrı bir önem arz etmektedir. Hastalar nakil gerektirecek kadar semptomatik ancak organ nakli gibi bir ameliyatı da kaldıracak kadar perfor-

ve biyopsi yapmayı, 2. yıldan sonra ise klinik gereklilik halinde tanı ve tedavi amaçlı bronkoskopi ve biyopsi yapılmasını tercih etmekteyiz.

İmmunsüpresif Tedavi ve Takibi

Organ nakli sonrası akut ve kronik rejeksiyonu önlemek, surveyi uzatmak amacıyla immunsüpresif ajanlar kullanılmaktadır. Akciğer nakli sonrası immünsüpresif tedavi 3 bölümde incelenir
a. **İndüksiyon tedavisi:** İlk defa greft ile karşılaşan vücut tarafından organın reddini önlemek ve idame tedavisinin etkin kan düzeyine ulaşana kadar olan döneminde organı korumak amacı ile verilen tedavidir. Amaç akut rejeksiyonun önlenmesidir. Bu tedavi intraoperatif 500-1000 mg steroid uygulaması ile başlar, postoperatif alemtuzumab/anti timosit globulin/ basiliximab ile devam eder. Günümüzde en sık T hücre aktivitesini baskılayan basiliximab ile T ve B lenfositleri deplese eden alemtuzumab kullanılmaktadır.

b. İdame tedavisi: Akut ve kronik rejeksiyonun önlenmesi amacı ile ömür boyu verilen tedavidir. Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), anti metabolitler (mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum ve azotiopurin), kortikosteroidler ve m-TOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus) kullanılmaktadır (25,26). İdame tedavisinde kullanılan m-TOR ve kalsinörin inhibitörlerinin hastanın postoperatif ayına göre olması gereken ideal kan düzeyi aralıkları bulunmaktadır. Aslında burada amaç minimum yan etki ile en iyi immunsüpresyonu sağlayabilmektir. İlk aylarda yüksek, sonrasında ise zamanla doz azaltılarak hastaların ömür boyu immunsüpesyonuna devam edilmektedir.

c. Rejeksiyon Takibi ve Tedavisi: Akciğer nakli sonrası rejeksiyon takibi nakil sonrası takipte belki de en önemli parametreyi oluşturmaktadır. Gelişecek rejeksiyonlar organın disfonksiyonuna hatta kaybına kadar sebep olarak hastanın hayatını tehlikeye sokabilmektedir. Uygun immunsüpresyon düzeylerinin sağlanması bu sebeple hayati önem arz etmektedir. Hastaların her poliklinik kontrolünde öncelikle semptomlarının sorgulanması, sonrasında ise SFT ve radyolojik olarak düzenli takiplerinin yapılması rejeksiyondan şüphelenilmesini ve erken tanı-tedaviyi de beraberinde getirmektedir. Rejeksiyonları 3 başlık altında inceleyebiliriz. Bunlar;

Akut Hücresel Rejeksiyon: Genellikle postoperatif ilk 1 yılda karşımıza çıkmaktadır. T hücreli aracılı rejeksiyon tipidir. Öksürük, nefes darlığı, plöretik ağrı ve ateş gibi non-spesifik semptomlara radyolojik değişiklikler eşlik ediyorsa mutlaka patolojik örnekleme yapılmalıdır (27). Akciğer tomografisi normal olabileceği gibi sıklıkla interlober septal kalınlaşmalar, buzlu cam görünümü, nodüler lezyonlar ve atelektazik alanlar görülebilir. Tanı transbronşial biyopsi ile konmaktadır. Tedavide 3 gün boyunca günde 500 veya 1000 mg iv olarak pulse steroid tedavisi uygulanmakta, sonrasında birkaç hafta içinde vücut bazal glukokortikoid düzeyine düşülmektedir. Pulse steroid sonrası FEV1 değerinde %10 artış klinik yanıt olarak kabul edilmektedir (28). Steroidden fayda görülmemesi veya rejeksiyonun tekrarlaması halinde mevcut immunsüpresif ilaçların dozunun artırılması, tedaviye ilaç ilave edilmesi veya değişimi önerilmektedir. Ancak tüm bu tedavilere de yanıt alınamaması halinde anti timosit globulin (ATG), basiliximab, alemtuzumab gibi ajanlar ile ekstra korporeal fotoferez (ECP) ileri basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (29).

Akut Humoral Rejeksiyon: Antikor aracılı rejeksiyon tipidir. 2 alt tipi vardır. Birincisi anastomozun tamamlanmasıyla birlikte dakikalar içinde alveolar hasarın oluşmasıyla karakterize hiperakut rejeksiyondur. Çok hızlı ilerleyen solunum yetmezliği ve hipoksemi ile karakterize ölümcül bir tablodur. İkincisi ise ilerleyen dönemde akut AMR şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Patolojiden; nakledilen organa saldıran donör spesifik antikorlar (DSA) sorumludur. Tanıda altın standart transbronşiyal biyopsidir. Tedavide ise antikorların azaltılmasına yönelik plazmaferez, IVIG, ATG tedavileri uygulanmaktadır.

- Tek taraflı nakil yapılması halinde kalan akciğerin enfeksiyon kaynağı olması sebebi ile tek taraflı akciğer nakli kontrendikedir.
- KF hastalarında *B. cepacia* ve *M. abscessus* ile kolonizasyon sıktır. Nakil sonrası tekrarlayan enfeksiyonlara sebep olması nedeni ile bu hastalarda nakil öncesi ve sonrası mikrobiyolojik tetkikler sık yapılmalıdır. Nakil mümkünse dirençli enfeksiyonlar konusunda deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.
- Multi organ tutulumu olan hastalıktır.
  - Pankreas tutulumuna bağlı nakil sonrası DM gelişme ihtimali yüksektir.
  - Karaciğer tutulumları fibrozis ile ilerlemekte ve geri dönüşsüz karaciğer yetmezliğine sebep olmaktadır. Bu sebeple akciğer nakli açısından kontrendikedir.
  - Pankreas enzim eksikliklerine bağlı GİS komplikasyonları sık görülmektedir (Peritonit, intestinal perforasyon, nekroz, volvulus, invajinasyon, distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS)).
- Genç yaş hasta grubu olmaları sebebi ile PTLD açısından sıkı takibi gerekir.
- Emilim eksikliğine bağlı elektrolit bozukluğu ve malnütrisyon sık görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 40, No 11, November 2021
2. Basaran Celik F. Akciğer Transplantasyonu ve Postoperatif Takibi. Akıncı Özyürek B. editör. Göğüs Hastalıklarına Güncel Yaklaşım.Ankara: Hipokrat yayıncılık; 2023.p. 441-450.
3. Laporta Hernandez R, Aguilar Perez M, Lázaro Carrasco MT, Ussetti Gil P. Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Med. Sci. 2018, 6, 68;
4. Weill D, Benden C, Corris P.A, Darj JH, Davis D, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation.J Heart Lung Transplant 2015; Vol 34, No 1: 1-15
5. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi 2011;12(2):1-140
6. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Sermet-Gaudelus I, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision.J Cyst Fibros. 2018;17(2):153-178.
7. 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(3):179-196.
8. Shah P, Lowery E, Chaparro C, Visner G, Hempstead SE, Abraham J, et al. Cystic fibrosis foundation consensus statements for the care of cystic fibrosis lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2021;40(7):539-556.
9. Özsezen B, Doğru Ersöz D. Dünyada ve Ülkemizde Kistik Fibrozis Hastalığı. Aslan AT, Şişmanlar Eyüboğlu T, editörler. Kistik Fibrozis. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021..1-5
10. Şahin MF, Gökdemir Y, Yekeler E. Kistik fibroziste akciğer nakli. Aslan AT, Şişmanlar Eyüboğlu T, editörler. Kistik Fibrozis. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.121-8
11. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes Jr D, Hsich E, Kiran K, et al. The ınternational Thoracic Organ Transplant Registry of the ınternational Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant. 2019;38(10):1042-55
12. Hayes D Jr, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay, MO, Khush KK, Lehman RR, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric lung and heart-lung transplantation report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant. 2019;38(10):1015-1027.
13. N. Mohite, Prashant, Dave K, Reed A, Simon AR. 'Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis'. Cystic Fibrosis - Facts, Management and Advances, IntechOpen, 9 June 2021. Crossref

ERİŞKİN GÖZÜYLE KİSTİK FİBROZİS

Editörler
Doç. Dr. Oğuz Karcıoğlu
Prof. Dr. Ebru Damadoğlu
Prof. Dr. E. Ebru Yalçın
Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE
www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM
GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

YERLİ ÜRETİM

ANKARA
M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL
Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY
Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13

ISBN 978-625-91180-1-7
9 786259 118017