

TÜRK ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ,
HEPATOLOJİ ve BESLENME DERNEĞİ

KİSTİK FİBROZİSLİ
ÇOCUĞA

Yaklaşım Rehberi

Tanju ÖZKAN
Erhun KASIRGA
Çiğdem ECEVİT



İÇİNDEKİLER

Sunuş.....	4
Epidemiyoloji.....	5
Patogenez.....	5
Tanımlar.....	6
Klinik Belirtiler.....	8
Solunum Yolu Tutulumu	
Pankreas Hastalığı	
Gastrointestinal Lümen Tutulumu	
Hepatobiliyer Hastalık	
İnfertilite	
İskelet-Kas Sistemi Hastalıkları	
Anemi	
Nefrolityazis ve Nefrokalsinozis	
Bebeklik Döneminde Ortaya Çıkan ve Daha Nadir Görülen Klinik Tablolar	
Kistik Fibrozis Tanısı.....	11
Tanısal Ölçütler	
Yenidoğan Taraması	
Laboratuar Testleri	
Ter testi	
Moleküler tanı yöntemleri	
Ek testler	
Yardımcı testler	
Ayırıcı Tanı.....	17
Tedavi.....	18
Kistik Fibroziste Akciğer Hastalığı Tedavisi	
Kistik Fibroziste Pankreas Yetmezliği Tedavisi	
Beslenme Yönetimi ve Desteği	
Hepatobiliyer Hastalık Tedavisi	
Gastrointestinal Sistem Hastalıklarının Tedavisi	
Endokrinolojik Hastalıkların Tedavisi	
Psikososyal Destek	
Kaynaklar.....	32

SUNUŞ

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği alanı ile ilgili tüm durum ve hastalıklarda ortak dili kullanmak ve ortak yaklaşımları sağlamak amacı ile rehberler hazırlamaktadır. Bu rehberler kanıta dayalı bilimsel araştırmalar ışığında ancak ülkemizin koşulları da göz önüne alınarak oluşturulmaktadır.

Kistik fibrozis taramasının 2015 yılından itibaren yenidoğan tarama programına yerleştirilmesi ile birlikte çocuk gastroenterologlarının günlük pratiğindeki yeri artan kistik fibrozis, çoklu organ tutulumu nedeniyle çok disiplinle takip edilmesi gereken ancak her yönüyle de hâkim olunması gereken bir hastalıktır. İyi takip ve tedavi ile kistik fibrozisli çocukların beslenme durumu ve akciğer fonksiyonları iyileşir ve dolayısı ile yaşam süresi uzar, yaşam kalitesi yükselir. Bu rehber, kistik fibrozisli çocukların tanı ve tedavisinde önemli göreve sahip olan çocuk gastroenterologlarının kistik fibrozisi bütüncül olarak anlaması ve doğru yönetmesine yardımcı olmak amacıyla hazırlanmıştır.

Bilginin paylaşılarak çoğalması dileklerimle...

Prof. Dr. M. Ayře Selimođlu

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Bařkanı

Kasım 2020

Kistik fibrozis (KF) beyaz ırkta sık rastlanılan, yaşam süresini kısaltan, kalitesini bozan, birçok sistemi etkileyen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Kistik fibrozlu hastalarda medyan sağ kalım yaşı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte ABD’de 39,3 yıldır. KF’nin alışılmış başlangıç belirti ve bulguları arasında akciğer enfeksiyonu, pankreas yetmezliği ve terde klorür düzeylerinde yükseklik vardır. Bununla birlikte, pek çok hasta hafif veya atipik belirtilerle başvurabildiği için alışılmış belirtilerin yalnızca birkaçı mevcut olsa bile KF olasılığına karşı dikkatli olunmalıdır. KF tanısı, kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) geninin kalıtsal ve/veya işlevsel anormalliklerinin saptanmasına dayanır.^{1,2}

EPİDEMIYOLOJİ

Kuzey Avrupa ülkelerinde ve Kuzey Amerika’da taşıyıcı sıklığı 1/20, hastalık sıklığı 1/2500 canlı doğum civarındadır. Hastalık sıklığı Afrika (1/15.000), İspanyol (1/9000-1/35.000) ve Asya (1/35.000) kökenlilerde daha düşüktür. Tam olarak bilinmese de ülkemizde sıklığın 1/3000 olduğu tahmin edilmektedir. Yeni tanı konulan hastaların büyük çoğunluğu yenidoğan taramasında tanı alan 2 yaşından küçük çocuklardır.^{1,2}

PATOGENEZ

KF, apikal epitel klorür kanalı olarak işlev gören KFTR olarak bilinen bir proteini kodlayan 7q31.2 kromozomunda bulunan genetik mutasyonlardan kaynaklanır. KFTR proteini, cAMP ye bağımlıdır, klorür kanalını oluşturur ve klorürün hücreden dışarı çıkmasını sağlar. KFTR proteini akciğerde, ince bağırsaklarda, ter bezlerinde, safra kanallarında, pankreasta ve epididimde bulunan seröz epitel hücrelerinin apikal membranlarında eksprese olur. KFTR protein yokluğunda veya fonksiyon bozukluğunda klorür iyonları hücre dışına çıkamazken sodyumun hücre içine girişi artar. Hücreden dışarı çıkması gereken su, bu iyonlar hücre içinde bulunduğu için dışarı çıkamaz ve lümende bulunan sıvı yeterince sulandırılmaz. Siliolar kalın mukus nedeniyle hareket edemez, partikülleri dışarı atamaz. Bakteri, virüs ve yabancı partiküllerle mücadele için buraya göçen nötrofillerin nekrozu sonucu DNA ve aktin mukusa geçer ve mukus koyulaşır. Koyulaşan mukus içinde bakteriler ve virüsler kolayca ürettiği ve dışarı atılmadığı için kronik enfeksiyonlar nedeniyle organlarda ilerleyici işlev bozuklukları meydana gelir.^{1,3} Akciğerlerdeki mukus tıkaçları yangıya, kronik enfeksiyona, küçük hava yollarının ilerleyici tıkanmasına ve bronşektaziye yol açar.

Ekzokrin pankreasta, bağırsak kanalında ve karaciğerde, viskoz salgıların koyulaşması pankreas yetersizliğine, yağ ve protein malabsorpsiyonuna, intestinal obstrüksiyona ve kolestaza neden olur. Diğer klinik bulgular arasında kronik pansinüzit, nazal polipozis ve düşük doğurganlık sayılabilir. Ter bezinde, anormal klorür kanalı işlevi, terle aşırı tuz kaybına neden olur.¹

KFTR geninde bulunan mutasyonlar proteinin sentez, yapı ve işlev basamaklarında meydana getirdikleri bozukluğa göre 6 sınıfa ayrılır.

Sınıf I mutasyonlar: Eksik veya hatalı protein biyosentezi nedeniyle fonksiyonel KFTR proteinin üretilmemesine neden olur. Stop kodon oluşturan mutasyonlar, çerçeve kayması (frameshift) veya kırılma bölgesi (splicing) mutasyonlarına bağlıdır.

Sınıf II mutasyonlar: Uygun şekilde işlem görmüş veya apikal hücre zarına taşınmış protein varyantlarına yol açarlar. Proteinin işlenmesinde veya katlanmasında bozukluk vardır. Yanlış anlamlı mutasyonlar ve amino asit delesyonlarına bağlıdır.

Sınıf III mutasyonlar: KFTR aktivasyonunu etkiler ve hücre yüzeyindeki kanallar üzerinde klorür hareketini engellerler. Yanlış anlamlı mutasyonlara (ATP bağlayıcı bölgelerde) bağlıdır.

Sınıf IV mutasyonlar: Apikal epitel hücre zarında azalmış fonksiyona sahip normal veya azalmış KFTR üreten defektlerle sonuçlanır. Klor iletimini değiştirirler. Yanlış anlamlı mutasyonlara (membrandaki bölgede) bağlıdır.

Sınıf V mutasyonlar: Azalmış miktarda tamamen aktif KFTR'den kaynaklanır. Fonksiyonel protein sentezini azaltırlar. Stop kodon oluşturan mutasyonlar, çerçeve kayması veya kırılma bölgesi (splicing) mutasyonları vardır.

Sınıf VI mutasyonlar: Hücre yüzeyinde tam işlem görmüş ve işlevsel bir KFTR'nin azalmış stabilitesi ile karakterizedir. Amino asit değişimine neden olan yanlış anlamlı mutasyonlara bağlıdır.

Sınıf I, II ve III mutasyonları tipik olarak solunum ve sindirim belirtilerinin erken tutulumu ile ilişkilidir (örnek; kronik öksürük, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve ekzokrin pankreas yetmezliği). Sınıf IV ve V mutasyonları genellikle daha hafif veya daha geç başlangıçlı akciğer hastalığı ve ekzokrin pankreasın subklinik yetersizliği ile ilişkilidir.^{1,3}

TANIMLAR

Klasik (Tipik) Kistik Fibrozis

Hastanın bir veya daha fazla organ sisteminde tutulum olması ve terde klorür düzeyinde yükseklik (≥ 60 mEq/L) saptanması durumunda klasik veya tipik KF tanısı konur. Bu hastaların çoğunda birden fazla organ sisteminde (pankreas, üst ve alt solunum yolu ve erkek üreme sistemi) hastalık belirtileri vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Kistik fibrozis tanısı için ölçütler.

Aşağıdakilerden en az birisi:
• KF'nin bir veya daha fazla tipik fenotipik özelliği:
• Kronik akciğer hastalığı
• Kronik sinüzit
• Karakteristik gastrointestinal ve beslenme bozuklukları
• Tuz kaybı sendromu
• Obstrüktif azospermi
• Kardeşlerden birinde kistik fibrozis öyküsü
• Pozitif yenidoğan tarama testi
Ek olarak aşağıdakilerden en az birisi daha:
• Ter testinde iki veya daha fazla kez yüksek klorür düzeyi
• Aynı allelde KF'ye neden olduğu bilinen iki mutasyon
• Nazal potansiyel farkı (NPD) testinde KF için tipik olan anormallikler

Hastaların yaklaşık %2'si KF için tanısız ölçütleri karşılamasına rağmen klasik belirtilerden bir veya daha fazlasına sahip değildir. Hafif klinik belirtiler ve/veya normal veya arada ter testi sonucu olabilir. Bu hastalar tanı için genetik ya da işlevsel ölçütleri karşıladıkları takdirde (her bir ebeveyninden gelen alleldeki KFTR geninde hastalığa neden olan bir mutasyonun iki kopyasını taşıyorsa veya nazal potansiyel farkı testi normal değilse) KF tanısı konulabilir. Bu hastaların büyük çocukluk veya erişkin dönemde belirti vermesi ve standart KF tarama paneline dâhil edilmeyen olağandışı KFTR mutasyonlarına sahip olma olasılığı daha yüksektir. Geçmişte, bu fenotipler "klasik olmayan" veya "atipik" KF olarak adlandırılıyordu. Ancak bu ifadeler ebeveynler, hastalar ve klinisyenler arasında kafa karışıklığına neden olabileceklerinden kullanılmalrı önerilmemektedir. Günümüzde terminolojinin uyumlu hale getirilmesi ve KF tanısı yetersiz olan yenidoğanların tanımlanması için özel bazı terminolojiler önerilmiştir.^{2,4,5}

KFTR ile ilişkili Metabolik Sendrom (CRMS)/KF Taraması Pozitif, Kesin Olmayan Tanı (CFSPID)

KFTR ile ilişkili metabolik sendrom (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-related metabolic syndrome = CRMS), yenidoğan taramasını takiben kesin KF tanısı konamayan bebek ve çocukları tanımlayan ve ABD'de kullanılan bir terimdir. Yenidoğan taraması yapılan bebeklerin %3-4'ünü oluşturur.² Avrupa'da kullanılan "KF taraması pozitif, kesin olmayan tanı" (Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis = CFSPID) terimi ile eşanlamlıdır. CRMS/CFSPID yenidoğan tarama testi sonuçları pozitif olan asemptomatik bir bebeği tanımlar (Tablo 2).^{4,5}

Tablo 2. KFTR ile ilişkili metabolik sendrom (CRMS) veya kistik fibrozis taraması pozitif, kesin olmayan tanı (CFSPID) için tanı ölçütleri.

CRMS/CFSPID; KF için yenidoğan taraması pozitif asemptomatik bebeğin geçici tanısıdır (aşağıdakilerden birisi varsa):
Orta derecede terde klorür düzeyi (30-59 mEq/l)*, KF'ye neden olan ikiden az mutasyon
veya
Normal ter testi sonucu (30 mEq/l)* ve iki KFTR mutasyonu (bunlardan en az birisinin KF'ye neden olduğu açık olarak gösterilmemiş olmalıdır)**

* En az iki ayrı ter testi ile gösterilmiş olmalıdır.

** Şimdiye dek saptanmamış yeni bir mutasyon ya da etnik-bölgesel farklı bir mutasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

CRMS/CFSPID'li kişilerde infertilite veya pankreas yetersizliği gibi KF belirtileri gelişebilir. Ancak, hastalığın seyri bebeklik döneminde daha ılımlıdır ve bazı hastalarda hiçbir belirti görülmeyebilir. CRMS/CFSPID olarak belirlenen kişiler, KF'nin klinik belirtilerinin muhtemel gelişimini izlemek ve uygun bir bakım planı oluşturmak için bir KF uzmanına yönlendirilmelidir. CRMS/CFSPID'li kişilerde genişletilmiş KFTR gen analizi ve fonksiyonel analiz önerilmektedir.⁵

KFTR ile ilişkili bozukluk (CFTR related disorder)

KFTR ile ilişkili bozukluk, KF tanı ölçütlerini karşılamayan, KFTR işlev bozukluğu ile beraber olan monosemptomatik klinik bir durumdur. Genellikle pankreatit, solunum belirtileri, kronik sinüzit veya erkeklerde infertilite gibi tek organ tutulumu ile ortaya çıkarlar. KFTR ile ilişkili bozukluğu olan kişiler KF için tipik olan ilave bir belirtinin gelişmesi olasılığına karşı yakından izlenmelidir.^{4,5}

KLİNİK BELİRTİLER

Tipik bir KF hastasında akciğer, pankreas ve karaciğer gibi organların birkaçını veya tümünü tutan çoklu sistem hastalığı ortaya çıkar. Birden fazla sistemi tutması nedeniyle KF'nin klinik belirtileri heterojendir (Tablo 3). KF'de erken tanı ve ardından uygun tedavi uzun dönemde morbiditeyi azaltmanın yanı sıra hastalığa psikolojik ve sosyal adaptasyonu sağlar. Yenidoğan tarama programları bu amaca uygun olmakla birlikte yine de olguların yaklaşık %10'una tanı konulamayabilir. KF'ye özgü klinik belirtiler olmakla birlikte, KF düşündüren ancak daha az spesifik ve ayırıcı tanı yapılması gereken klinik belirtiler de vardır.^{1,2,4}

Tablo 3. KF'nin klinik belirtileri.

Akciğer
<ul style="list-style-type: none">• Kronik prodüktif öksürük• Sinüzit• Bronşiyolit/astım• Solunum yollarının Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonu• Solunum yollarının stafilokokal kolonizasyonu• Bronşektazi• Parmaklarda çomaklaşma• Atipik mikobakteriyel enfeksiyon• Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
Gastrointestinal
<ul style="list-style-type: none">• Pankreas yetersizliği• Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS)• Mekonyum ileusu• Kistik fibrozis ile ilişkili diyabet (CFRD)• Vitamin eksiklikleri• Tekrarlayan pankreatit• Uzamış yenidoğan sarılığı• Portal hipertansiyonlu biliyer siroz• Yağ asidi ve çinko eksikliği ile birlikte akrodermatit enteropatika'ya benzeyen dermatit• Rektal prolapsus• Fetal yaşamda volvulus
Genitüriner
<ul style="list-style-type: none">• Vas deferensin bilateral yokluğu• Erkek infertilitesi• Azalmış kadın fertilitesi
Diğer
<ul style="list-style-type: none">• Hipokloremik, hiponatremik alkaloz• Psödötümör serebri• Osteoporoz

KF'nin klinik belirtileri yaş gruplarına göre değişkenlik gösterir (Tablo 4). Tüm yaş gruplarında en sık akciğer belirtileri görülür. Akciğer belirtilerini gastrointestinal belirtiler izler.⁶

Tablo 4. KF'nin klinik belirtileri.

Yenidoğan
<ul style="list-style-type: none">• Öksürük, hışıltı, takipne, retraksiyon• Akciğer grafisinde havalanma artışı• Segmental veya lobar ateletazi• Bronşiyolit benzeri tablo• Solunum güçlüğü• Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, intestinal atrezi• Uzamış sarılık• Kilo alamama
Süt çocukluğu
<ul style="list-style-type: none">• Sık üst solunum yolu enfeksiyonu• Tekrarlayan bronşiyolit / akciğer enfeksiyonu• Öksürük, hırıltı, balgam• Tekrarlayan veya kronik ishal• Yağlı, pis kokulu dışkı• Rektal prolapsus, invajinasyon• Büyüme geriliği

- Ciltte tuzlu tat
- Sıcağa intolerans, dehidratasyon
- Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz
- Hipoproteinemi, ödem

Çocukluk

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

Ergen/erişkin

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

Geçmişte çoğu hastaya belirtiler ortaya çıktıktan sonra KF tanısı konmuştur. Son 10 yılda, yenidoğan tarama programlarının yaygınlaşması nedeniyle, belirtiler ortaya çıkmadan önce tanımlanan KF olgularının sayısında çarpıcı bir artış olmuştur. 2001 yılında, KF vakalarının % 10'dan daha azına yenidoğan tarama programlarına dayanılarak tanı konulurken 2014 yılında olguların %63'ü tarama testleriyle tanı almıştır.²

Solunum Yolu Tutulumu

KF'nin tipik solunum belirtileri inatçı ve balgamlı öksürük, akciğer grafisinde havalanma artışı ve obstrüktif hava yolu hastalığı ile uyumlu solunum fonksiyon testlerini içerir. Fizik bakıda göğüs ön-arka çapında artış, yaygın veya lokalize raller ve hışıltı saptanır. Akciğer enfeksiyonlarının sayısı ve şiddeti arttıkça bronşektazi, atelettazi, kor pulmonale, çomak parmak oluşumu, solunum yetmezliği gibi bulgular tabloya eklenir. Hastalık öksürük, taşipne, dispne, balgamda artma, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı ile beraber olan akut akciğer alevlenmeleri ile ilerler. Bu alevlenmeler, tedavi ile iyileşir ancak zamanla kalıcı akciğer fonksiyonu kaybına neden olur. Havayollarının patojenik bakterilerle geçici enfeksiyonu sıklıkla yaşamın erken dönemlerinden itibaren görülür. Yıllar içinde Staphylococcus aureus veya gram negatif bakterilerle kronik hava yolu enfeksiyonu ortaya çıkar. S. aureus ve Haemophilus influenzae, erken çocukluk döneminde sık görülen patojenlerdir. Ancak sonuçta hastaların büyük kısmının solunum sekresyonlarında Pseudomonas aeruginosa izole edilir.²

Sinüs Hastalığı: KF'lilerin çoğunluğunda sinüs hastalığı gelişir. Nazal polipozis, hastaların %10-32'sinde görülür. Sinüs hastalığı, kronik burun tıkanıklığı, baş ağrıları, kronik burun akıntısının yol açtığı öksürük ve uyku bozukluğu ile ortaya çıkabilir. Sinüs enfeksiyonları, bazı hastalarda alt solunum yolu hastalığının alevlenmesine neden olabilir.²

Pankreas Hastalığı

Pankreas yetmezliği: Ekzokrin pankreas yetersizliği KF'li hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğumdan itibaren mevcuttur. Olguların %20-25'inde ise yaşamın ilk birkaç yılında pankreas yetersizliği gelişir. Bu nedenle çoğu hastada bir yaşına kadar yağ malabsorpsiyonu ortaya çıkar. Pankreas hastalığı ilerleyici olma eğilimindedir. KF'li hastaların yaklaşık %85'inde klinik olarak anlamlı pankreas yetersizliği gelişir, %10-15'inde ise pankreas işlevleri çocuklukta ve erken yetişkinlik döneminde yeterli kalır ancak pankreatit riski vardır. Sık rastlanan pankreas yetersizliği bulguları arasında sık, hacimli, kötü kokulu, yağlı dışkı ile karakterize steatore ve malabsorpsiyon nedeniyle gelişen büyüme geriliği veya kilo alamama vardır.²

Pankreatit: Kusurlu duktüler ve asiner pankreatik sekresyon ilerleyici pankreas hasarına neden olur. Bu durum akut veya tekrarlayan pankreatite yol açabilir. Pankreatit, pankreas yetmezliği olanların yaklaşık %10'unda gelişir ancak semptomatik pankreas yetersizliği olanlarda nadirdir.²

KF ile ilişkili diyabet: Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda genellikle endokrin pankreasın işlev bozukluğu gelişir. Bu durumda glukoz intoleransı ve KF ile ilişkili diyabet (CFRD) ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %25'inde 20 yaşına kadar CFRD gelişir ve KF'li yetişkinlerin % 50'sinde CFRD vardır.²

Gastrointestinal Lümen Tutulumu

Mekonyum ileusu ve Distal İleal Obstrüksiyon: Mekonyum ileusu KF'li yenidoğanların %10-20'sinde ortaya çıkar. Buna karşın, mekonyum ileuslu bebeklerin %80-90'ında KF vardır. Mekonyum ileusu farklı KFTR mutasyonlarına sahip hastalarda ortaya çıkabilir. Ailesel yineleme oranının yüksek olması, diğer genetik değiştiricilerin mekonyum ileusu gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Vakaların yaklaşık %40'ında beraberinde perforasyon veya jejunal ya da ileal atrezi vardır.

İnce bağırsak obstrüksiyonu atakları çocuklarda ve yetişkinlerde görülebilir; distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS) olarak tanımlanır ve karın ağrısı ile başvuran KF hastasında düşünülmelidir. DİOS, KF'li yetişkin hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve ağır KFTR genotipleri ve ileri akciğer hastalığı olan hastalarda daha siktir. Pankreas yetersizliği DİOS'lu hastaların çoğunda vardır.²

Rektal Prolapsus: Rektal prolapsus günümüzde KF'li çocuklarda nadiren görülür. Kabızlık ve/veya yetersiz beslenme ile ilgilidir. Etkili pankreas enzimi tedavisi verilmeyenlerde daha sık görülür.²

Hepatobiliyer Hastalık

Safra koyulaşmasının neden olduğu fokal biliyer siroz pek çok hastada vardır. Serum alkalen fosfataz yüksekliğine ve hepatomegaliye neden olur. Asemptomatik karaciğer hastalığı, otopside sık rastlanan bir bulgudur. Az sayıda hastada karaciğer hastalığı periportal fibrozis, siroz, semptomatik portal hipertansiyon ve varis kanaması ile ilerleyici bir seyir gösterir. KF, geç çocukluk döneminde karaciğer nakli için üçüncü önde gelen nedendir. KF'lilerde %12'ye varan oranda kolelityazis bildirilmiştir. Bu durum litojenik safra üretimi ile sonuçlanan dışkı ile aşırı safra asidi kaybına bağlıdır. Asemptomatik kolelityazis genellikle tedavi gerektirmez. Ancak bazı merkezlerde akciğer nakli öncesi bu hastalara profilaktik kolesistektomi yapılmaktadır.²

İnfertilite

Spermatogenez etkilenmemiş olmasına rağmen, KF'li erkeklerin %95'den fazlası sperm iletim kusurları nedeniyle kısırdır. Bu erkeklerin çoğunda Wolffian yapıları eksik gelişmiş olup sıklıkla vas deferensler yoktur. Konjenital bilateral vas deferens yokluğu ve normal akciğer fonksiyonu olan erkeklerin yaklaşık yarısında iki KFTR mutasyonu vardır. KF'li kadınların normal sağlıklı kadınlardan daha az doğurgan oldukları görülmüştür. Doğurganlığın azalması, öncelikle yetersiz beslenme ve aşırı derecede yapışkan servikal mukus üretimi ile ilişkilidir.²

İskelet-Kas Sistemi Hastalıkları

KF'li hastalarda kemik mineral dansitesi azalmış, kırık ve kifoskolyoz oranları artmıştır. Klinik olarak anlamlı kemik mineral dansite azalması KF'li hastalarda %30'a varan oranda saptanmıştır. D vitamini malabsorpsiyonu, beslenme bozukluğu, kortizon tedavisi ve gecikmiş pubertal olgunlaşma veya hipogonadizm kemik hastalığına neden olan olası faktörlerdir. Parmaklarda çomaklaşma ve hipertrofik osteoartropati, aynı hastalık sürecinin farklı belirtileridir. Çomak parmak uzun süredir devam eden KF'li hastalarda yaygındır. Hipertrofik osteoartropati ise nadirdir. KF ile ilişkili artropati, hastaların %2-9'unda görülür ve kısa süreli ağrı ve eklem şişmesi ile karakterizedir.²

Anemi

KF'li çocuklarda yaklaşık %10 oranında anemi riski vardır. Anemi ilerleyen yaşla beraber ve solunum fonksiyonlarının bozulmasıyla daha sık görülür. Kronik hipoksemi, hemoglobin sentezi için fizyolojik bir tetikleyicidir. Bu nedenle, kronik hipoksemisi ve hemoglobini normal olan hastalarda, altta yatan demir eksikliği veya hemoglobin sentezindeki bozulmayı yansıtan "göreceli" bir anemi olduğu düşünülebilir.²

Nefrolityazis ve Nefrokalsinozis

Nefrolityazis ve nefrokalsinozis KF hastalarında sık görülür. Mikroskopik nefrokalsinoz prevalansı %27-92 arasındadır. Enterik hiperoksalüri (pankreas enzimlerinin azalması sonucu oluşan yağ emilim bozukluğu nedeniyle) ve hipositratüri (kronik metabolik asidoz nedeniyle) olası risk faktörleridir.²

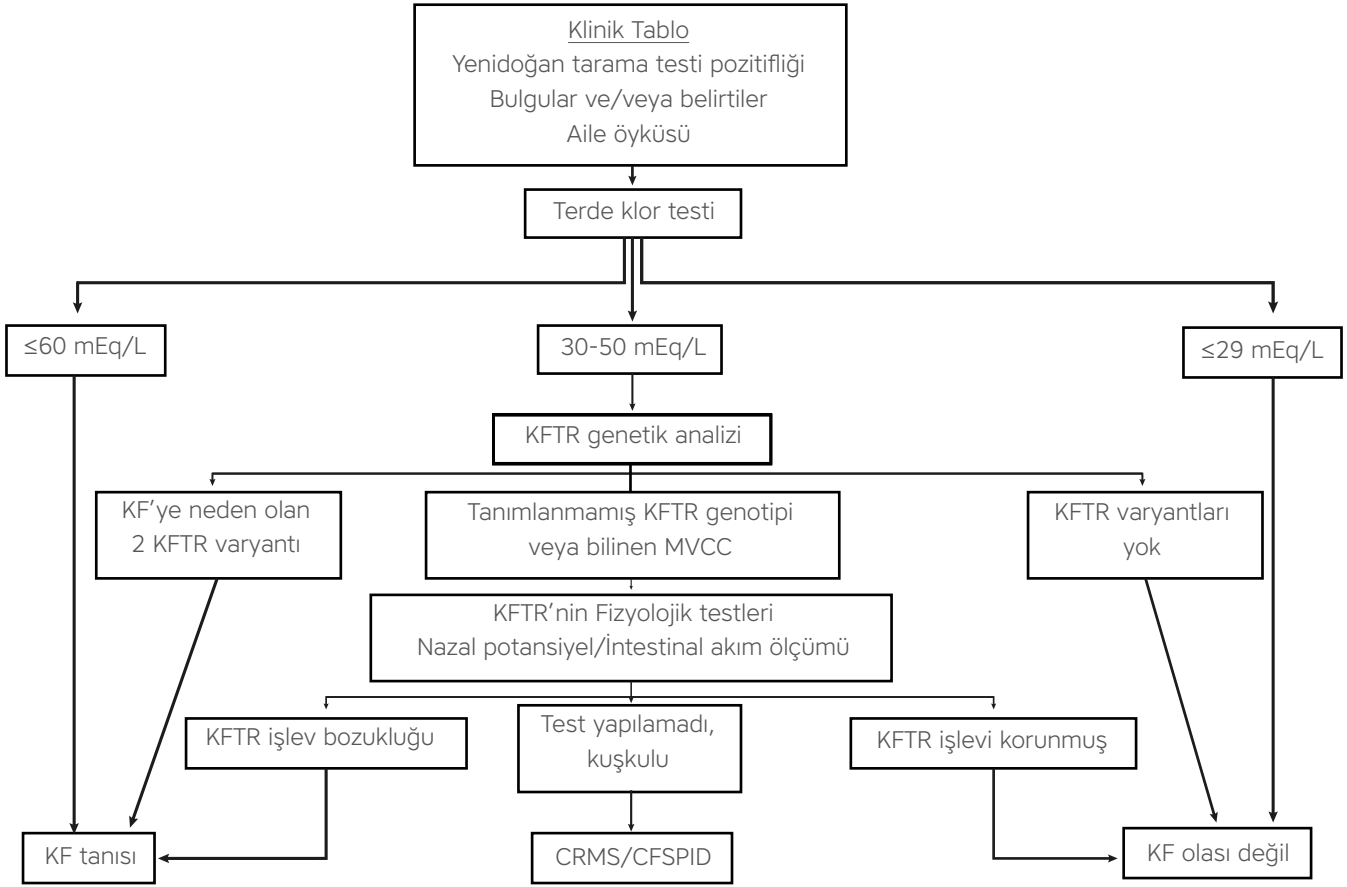
Bebeklik Döneminde Ortaya Çıkan ve Daha Nadir Görülen Klinik Tablolar

Hiponatremik, hipokalemik ve hipokloremik metabolik alkaloz ile sonuçlanan tuz kaybı sendromu; intrahepatik biliyer staz veya ekstrahepatik safra kanalı tıkanıklığından kaynaklanan uzun süreli yenidoğan sarılığı; malabsorpsiyondan kaynaklanan ödem, hipoproteinemi ve K vitamini eksikliğine bağlı yenidoğanın hemorajik hastalığını içerir.¹

KİSTİK FİBROZİS TANISI

KF tanısının konulmasında terde klorür testi ilk ve en önemli incelemedir. Genetik inceleme ise doğrulama veya ara değerde ter testi sonucu olan hastaların değerlendirilmesi için kullanılmaktadır.² 2017 KF uzlaşma rehberi KF tanısı konulmadan önce bütün hastalara ter testi ve KFTR genetik analizi yapılmasını önermektedir (Şekil 1). Sınırlı analizde sadece 1 KFTR varyantı tanımlanırsa, ayrıca "genişletilmiş" KFTR testi yapılmalıdır. Her iki allelde de KF'ye neden olan, tanımlanmamış veya değişken klinik sonuç mutasyonları (mutation of varying clinical

consequence: MVCC) varsa KF olasıdır. Yalnızca KF'ye neden olmayan mutasyonlar bulunursa KF olası değildir. KF tanısı konulamazsa, CRMS/CFSPID (yenidoğan taramasından sonra) veya KFTR ile ilişkili bozukluk düşünülmelidir (4).



MVCC: mutation of varying clinical consequence; değişken klinik sonuç mutasyonları
 CRMS: KFTR ile ilişkili metabolik sendrom
 CFSPID: Kistik fibrozis taraması pozitif, kesin olmayan tanı

Şekil 1. KF tanısında izlenmesi gereken algoritma.^{4,5}

Tanısal Ölçütler

KF tanısını koymak için aşağıdaki ölçütlerden en az ikisinin karşılanması gerekir.

1. En az bir organ sisteminde KF ile tutarlı klinik belirtiler veya KF'li hastaların kardeşlerinde yenidoğan taramasında veya genetik analizde pozitiflik.
2. KFTR işlev bozukluğunun kanıtı (aşağıdakilerden herhangi biri):
 - Terde klorür yüksekliği ≥ 60 mmEq/l (iki kez)
 - KFTR'de hastalığa neden olan iki mutasyonun varlığı
 - Anormal nazal potansiyel farkı

Terde klorür ve nazal potansiyel fark ölçümlerinin standart kılavuzlara göre ve bu konuda deneyimli merkezlerde yapılması önemlidir.²

Yenidoğan Taraması

Pankreatik tripsinojen, tripsinin aktif olmayan bir öncüsüdür. Normalde immünoreaktif tripsinojen (IRT) vücutta düşük düzeylerde bulunur. KF'li bebeklerde pankreas kanallarının koyu mukus tıkaçlarıyla tıkanması ve pankreas hasarı gibi nedenlerle pankreas enzimlerinin salınımı bozulur.

Sonuç olarak IRT aktif formuna dönüştürülerek kan dolaşımından uzaklaştırılmaz. Bu nedenle KF'li bebeklerin yenidoğan taramalarında serum IRT değerleri yüksek bulunur. Yenidoğan tarama testleri bebek doğduktan sonraki ilk 48-72 saat içinde Gutri kâğıdına birkaç damla topuk kanı alınarak yapılır. Sağlıklı yenidoğan ve prematürelde de IRT yüksekliği olabilir. Bu nedenle ilk test sonuçları yüksek olan bebeklere iki hafta sonra ikinci bir test yapılmalıdır. Sağlıklı bebeklerde IRT değeri birkaç haftada normale dönerken, KF'lilerde yükseklik devam eder. Sekiz haftalıktan sonra IRT düzeyleri genellikle normale döner ve test negatifleşir. Buna göre IRT test pozitifliğinin devam etmesi KF tanısını desteklerken, testin negatif olması KF'yi dışlatmaz. KF tarama testi, tanı koydurucu bir test olmadığından devam eden IRT yüksekliği olan bebekler KF ile ilgili merkezlere gönderilerek ter testi yapılmalıdır.^{2,4,5} Yenidoğan taramasında IRT testi ve KFTR'deki mutasyonlar için DNA analizi de yapılabilir. IRT, birçok protokolde başlangıç tarama testidir. Bunu bebekten alınan farklı bir örnekte ikinci bir IRT testi (IRT/IRT protokolü) veya ilk örnekten çalışılan bir DNA testi (IRT/DNA protokolü) takip eder. IRT/IRT tarama protokolü daha düşük maliyetli olsa da IRT/DNA tarama protokolü ile karşılaştırıldığında tanının daha geç konulmasına veya bazı hastaların atlanmasına neden olur. Genetik analiz, ilk IRT testi pozitif olan hastalarda tanıyı doğrulamak için ikincil bir tarama testi olarak ya da birincil tarama yöntemi (IRT/DNA protokolü) olarak kullanılabilir. DNA analizlerinde yerel nüfusta en yaygın KFTR mutasyonlarını test etmek için gerekli olan paneller kullanılır. Programlar 23-40 arasında mutasyonu belirlerler ve bazı programlarda tamamlayıcı tam gen dizilimi çalışılır. Daha fazla sayıda mutasyonun taranması KF'li bebeklerin tespit edilme olasılığını artırır. Ancak bu durumda nadir veya eşsiz sekans varyantları da daha sık tanımlanır ve sonuçların yorumlanması karmaşıklaşır. Bir veya daha fazla mutasyonu olan bebekler ter testi için kistik fibrozis merkezine yönlendirilmelidir.^{4,5}

KF tanısı tarama testleriyle konulan çocukların, klinik belirtiler ortaya çıktıktan sonra KF tanısı konan çocuklara göre akciğer işlevlerinin daha iyi korunduğu, büyüme parametrelerinin daha iyi olduğu, tedavi gereksinimlerinin daha az olduğu, tedavi maliyetlerinin düştüğü, yaşam sürelerinin uzadığı ve yaşam kalitelerinin düzeldiği gösterilmiştir. Yenidoğan taraması beslenmenin düzenlenmesinde ve bilişsel durumun geliştirilmesinde önemlidir.⁴

KF tarama programı 1 Ocak 2015 tarihinden itibaren ülkemizde uygulanmaya başlamıştır. 2015 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından KF yenidoğan tarama testi ile tanı alan hastaları izleme rehberi yayınlanmıştır. Rehber topuk kanından alınan örneklerde IRT ölçümü yapılmasını, IRT değeri yüksek bebeklerin ikinci kez topuk kanı IRT ölçümü için çağrılmasını ve iki IRT değeri de yüksek çıkan bebeklerin ter testi yapan merkezlere yönlendirilmesini önermektedir.⁷

Laboratuvar Testleri

Ter testi

Ter testi, yaygın uygulanabilirliği, standardizasyonu ve yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle KF tanısında çok önemli bir yere sahiptir.^{2,4}

Ter testi endikasyonları: KF'nin heterojen doğası ve yalancı pozitiflik olasılığı nedeniyle, KF taraması pozitif olan tüm yenidoğanlarda tanının doğrulanması için terde klorür ölçümü yapılması gerekir. Benzer şekilde, aile öyküsü pozitif olan yenidoğanlarda ve KF ile uyumlu klinik belirtileri olanlarda terde klorür ölçümü yapılmalıdır. Terde klorür ölçümünde testin başarısını arttırmak için yenidoğanın en az 2 haftalıktan büyük ve ağırlığının 2 kg'ın üstünde olması önerilmektedir.

Semptomatik yenidoğanlarda (mekonyum ileusu ile başvurular gibi) eğer yeterli miktarda ter elde edilebiliyorsa yaşamın ikinci gününde bile ter testi yapılabilir.^{2,6,7}

Teknik: Ter testi, ter bezlerinden ter salgılanmasına neden olan pilokarpini uygulamak için iyontofrez kullanımını gerektirir. Ter toplamada yaygın olarak kullanılan iki yöntem vardır. Bu yöntemlerden birinde kapiller tüp (Macroduct yöntemi) diğesinde filtre kağıdı (Gibson-Cooke yöntemi) ile ter toplanır. Günümüzde filtre kağıdı kullanılarak yapılan ter toplama yöntemi terk edilerek daha çok kapiller tüp yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Bazı durumlarda yeterli terin toplanması zor olabilir. Yeterli ter miktarı Gibson-Cooke yöntemi için 75 mg, Macroduct yöntemi için 15 µl'dir. Bu miktardan daha az olan ter miktarları genellikle yeterli kalitede olmayan örneklerdir.^{5,6} Uygun olmayan teknik, ter klorür seviyesinde yapay bir yükselmeye veya düşmeye neden olabilir. İyontofrez ağrısızdır ve göreceli olarak ucuz bir yöntemdir. Birkaç saat içinde sonuç verir. Doğru sonuç verecek kadar ter üretemeyen çocuklarda test bir hafta içinde tekrarlanmalıdır. Hipoproteinemik ödem ve eş zamanlı steroid veya topiramet uygulaması, ter klorür düzeyinde yalancı düşüklüğe yol açabilir.^{2,5,6,8}

Sonuçların yorumlanması: Ter testi sonucuna göre hastalar üç gruba ayrılmakta, izlem ve tedavileri buna göre yapılmaktadır (Şekil 1). Ter testi pozitif olan ve ter testi ara değerde çıkan bebekler KF merkezi tarafından değerlendirilmeli ve gerekli takip ve tedavileri yapılmalıdır (Tablo 5).⁴

Tablo 5. KF tanısında ter testi sonuçları ve yorumlanması.

Terde klor ölçümü	Sonuç	Yorum
≤ 29 mEq/l	Normal	KF olasılığı çok düşüktür (istisnalar vardır)
30-59 mEq/l	Ara değer	Olası KF, ilave test önerilir*
≥ 60 mEq/l	Yüksek	KF tanısı için göstergedir (eğer ikinci testle destekleniyorsa ve mevcut klinik belirtiler KF ile uyumluysa)**

Kuşkulu tanısal inceleme sonuçları (terde klorür ve DNA analizi) olan asemptomatik bebekler kistik fibrozisle ilişkili metabolik sendrom (CRMS) veya kistik fibrozis tarama pozitif kesin olmayan tanı (CFSPID) olarak tanımlanırlar.

* İlave testler genellikle moleküler tanı (DNA analizi) ve ikinci ter testidir.

** Tarama programıyla saptanan yenidoğanlarda klinik bulgu gerekli değildir.

Normal sonuçlar-Ter testinde klorürün ≤29 mmEq/l olması normaldir. Ter testi sonuçlarının normal olması pek çok hastada KF'nin dışlanması için yeterlidir. Bununla birlikte, hastanın pozitif bir aile öyküsü ve devam eden KF belirtileri varsa, ek ter testi çalışması ve/veya KFTR genotip analizi yapılabilir. Ter klorürü ≤29 mmEq/l olan hastalarda nadiren KF olguları bildirilmiştir.⁵ Bunun nedeni, 3849 + 10kb C-T veya poli-T defektleri gibi olağandışı genotipleri olan KF'li hastaların yaklaşık %1'inde ter testi normal olabilir. Nadiren yenidoğan taramasında hastalığa neden olan iki KFTR mutasyonu olan bebeklerde ter testi sonuçları normaldir. Bu durumda, ilk önce tarama sonucunun doğruluğunu sağlamak için KFTR sekanslaması yapılarak mutasyon analizi tekrarlanmalıdır. Bir sonraki basamakta ise her iki ebeveyne DNA analizi yapılır. Her iki mutasyon da aynı ebeveynden kalıtıldıysa bebekte KF olasılığı yoktur.²

Ara değerler-Ter klorür düzeyi 30-59 mEq/l arasındadır. Ara değerde ter testi sonucu olan kişilerde, ter testi tekrarlanmalıdır (genellikle 2 hafta sonra). Her iki ter klorür değeri de ara değerde bulunursa gen analizi yapılmalıdır. Yenidoğan taraması pozitif olan kuşku durumlarda, nazal potansiyel farkı (NPD) veya intestinal akım ölçümü (ICM) gibi KFTR işlev testleri çalışılabilir.⁵ Ter testi sonuçları ara değerde olan çocukların genişletilmiş DNA analizde yaklaşık %20 oranında KF saptanmıştır. Ara değerde sonuçları olan asemptomatik bebeklerde, tanı netleşene kadar, ter klorür testi 1-2 aylık ve ardından 6-12 aylık aralıklarla tekrarlanmalıdır. Semptomatik bebeklerde veya ilk test edildiğinde iki haftalıktan küçük olanlarda ter testinin daha erken tekrarlanması uygundur.^{2,4}

Yüksek sonuçlar-Ter klorür değerinin ≥ 60 mEq/l olması yüksektir. Tarama testi pozitif ve terde klorür düzeyi yüksek olanlarda KF olasılığı vardır. Pozitif test sonuçları mutasyon analizi ve ter testi tekrarlanarak doğrulanmalıdır. Sonuçlar pozitifse ve KF belirtileri varsa KF tanısı konur. Yenidoğan taraması ile belirlenen bebeklerde ise KF tanısı için klinik belirtiler gerekli değildir. Bu hastalara uygun tedaviyi seçmede yardımcı olabilecek KF mutasyonlarını belirlemek için KFTR mutasyon testi yapılmalıdır.^{4,5} Bazı hastalıklarda ter testi yalancı pozitif çıkabilir (Tablo 6). Ancak bu hastalıkların klinik bulguları KF'den farklıdır.^{2,6}

Tablo 6. KF dışında ter testi pozitifliğine yol açan hastalıklar.

Adrenal yetmezlik
Anoreksiya nervoza
Otonomik disfonksiyon
Ektodermal displazi
Egzema
Mukopolisakkaridozlar
Fukozidozis
Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği
Glikojen depo hastalığı tip I
Hipoparatiroidi
Hipotiroidi
Malnütrisyon
Nefrojenik diabetes insipidus
Psödohipoaldosteronizm

Moleküler Tanı Yöntemleri

Kistik fibrozis geni, KFTR (cystic fibrosis transmembran regulator) proteinini kodlar. KFTR proteinini ATP bağlayıcı bir membran protein olup molekül ağırlığı 170.000 kd'dur. KFTR proteinini kodlayan gen 7. kromozomun uzun kolundadır, 27 ekzon içerir ve 1480 amino asit kodlar. Kistik fibroz hastalığından sorumlu gen ilk kez 1988 yılında kopyalanmıştır. Bu tarihten beri, KF Mutasyon Veri Tabanında (CFMD) 2000'den fazla KFTR varyantı tanımlanmıştır.³ Bu mutasyonların allel frekansları hastaların etnik kökenine göre değişkenlik göstermektedir. Hastalığın şiddeti çevresel etkenlere, her iki allelde taşınan mutasyonun tipine ve hastanın genomunda bulunan ve hastalık fenotipini modifiye edebilecek varyasyonların varlığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Mutasyonlar hastalığa neden olan, hastalığa neden olmayan/nötral, etkisi değişken olan ve etkisi bilinmeyen olarak sınıflandırılmaktadır.

İnseriyon/delesyon tipi mutasyonların ve normale göre kısa protein sentezine yol açan anlamsız (nonsense) mutasyonların genelde şiddetli hastalık fenotipine neden olduğu, yanlış anlamlı (missense) ve uç birleştirme (splicing) tipi mutasyon etkilerinin ise değişken olabileceği bilinmektedir. Mutasyonların yanı sıra 5/7/9 T olarak adlandırılan ve KFTR geninin 8. intronunda görülen polimorfik değişimler hem KF fenotipini modifiye edebilmekte, hem de 5T allelleri erkek infertilitesine neden olan doğuştan vas deferens yokluğu (congenital bilateral absence of the vas deferens: CBAVD) fenotipi ile ilişkili bulunmaktadır. Türk CBAVD vakalarında 5T allel frekansı %20 olarak saptanmıştır. Genetik analiz, özellikle belirsiz ter klorür ölçümleriyle gelen vakalarda tanıyı doğrulamak için sıklıkla yararlıdır.⁷

Ticari laboratuvarlar, en sık görülen KFTR mutasyonlarını analiz ederler. Bu da KF'li bireylerin çoğunu tanımlar. KFTR geninin tam dizi analizi de yapılabilir. Bireysel KFTR mutasyonları ile ilişkili klinik özellikler hakkında bilgi, Kistik Fibrozis Vakfının destekleyici olduğu CFTR2 veritabanında (www.cftr2.org) bulunabilir.^{2,4,5}

Yenidoğanın klinik olarak anlamlı KF kuşkusu taşıması durumunda öncelikle sık bulunan KF mutasyonlarının araştırılması daha uygundur. KF kuşkusu taşıyan bir hastada yaygın görülen mutasyonların saptanamaması önemli bir sorundur. Eğer KF'ye neden olan iki mutasyon tanımlanmazsa ter testi tekrar edilmelidir. Kesin KF tanısı konulamazsa veya KF dışlanamazsa, bebek geçici KF tanısı olarak (KFTR ile ilişkili metabolik sendrom/KF taraması pozitif, yetersiz tanı) izlenir. Böyle durumlarda farklı genetik tanı yöntemleri kullanılarak moleküler tanının duyarlılığı artırılabilir.^{2,5}

Mutasyon panelleri: Yeni doğan bebeklerin taranması esas olarak KFTR mutasyon panelleri ile yapılır. Bu panellerde yer alan mutasyonlar, toplumun etnik çeşitliliğine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Türk hasta popülasyonundaki mutasyon frekansları Kuzey Avrupa ve ABD'ye göre değişiklik göstermektedir. Bu durum bütüncül bir tanı ve/veya taşıyıcı testinin uyarlanmasında zorluk yaratmaktadır. Buna göre tanı ve tarama stratejisi olarak iki basamaklı bir yöntem önerilebilir. İlk basamak olarak, allel frekansı %1'in üzerinde olan mutasyonların PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) ve/veya hibridizasyona dayalı strip yöntemi ile taranmalıdır. İkinci basamak olarak, tespit edilemeyen mutasyonlar için DNA dizi analizi uygulanmalıdır.^{6,7} Ter testi sonuçlarına göre kesin klinik tanıya varılmayan hastalarda doğrudan dizi analizi zaman kazandırıcı olabilir.²

Gen dizi analizi (sekanslama):KFTR dizi analizi, teşhiste herhangi bir belirsizliği olan bireylerde yapılmalıdır.^{2,4}

İleri moleküler testler: İki mutasyon olmadığında ve güçlü bir KF şüphesi varsa, KFTR mutasyonlarını saptamak için daha kapsamlı yöntemler kullanılmalıdır. Bu testlerde multiplikasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA) kullanılarak delesyon veya duplikasyonlar araştırılır.²

Ek Testler

Klinik belirtiler, ter testi ve moleküler yöntemlerle kesin tanı konulamayan seçilmiş hastalarda ek testlerin yapılması yararlı olabilir. Nazal potansiyel farkı (NPD) ve intestinal akım ölçümü (ICM) KF için yardımcı tanı aracı olarak kullanılan fonksiyonel KFTR testleridir.^{4,5,8}

Nazal potansiyel farkı (Nazal Potential Difference; NPD) ölçümü: Klinik belirtileri olan bir hastada NPD ölçümünün anormal olması KF tanısı için yeterlidir. NPD ölçümü için önce burun boşluğuna elektrotlar yerleştirilir, bazal durumda, sodyum taşınmasını engellemek için amilorid ile nazal perfüzyondan sonra ve KFTR'ye bağlı klorür taşınmasını uyarmak için izoproterenol gibi cAMP agonisti içeren klorür içermeyen bir çözelti ile nazal perfüzyondan sonra voltaj ölçülür. KFTR disfonksiyonu olan hastalar bazal durumda yüksek potansiyel farkına sahiptir. Amilorid perfüzyonu sonrasında kontrollere göre daha büyük bir düşüş gösterirler ve düşük klorürlü izoproterenol perfüzyonuna çok az yanıt verirler. Nazal poliplerin varlığı yalancı negatif sonuçlara neden olabilir. Hem solüsyonların hazırlanmasında hem de nazal potansiyel farkını ölçümünde standardizasyon gerekli olduğundan bu test yalnızca belirli merkezlerde yapılmaktadır.^{2,6,8}

İntestinal akım ölçümü (Intestinal current measurement; ICM): İntestinal akım ölçümü (ICM), vücut dışında yapılan bir KFTR işlev testidir. Rektal biyopsi ile alınan küçük bir doku örneğinde transmukozal potansiyel ölçülür. KF'li hastalarda, bağırsaktan klorür salgılanması bozulur, bu nedenle, KF'li ve sağlıklı kişiler arasında ICM'de belirgin farklılık vardır. Özellikle ara değerde ter klorürü olan hastalarda, tanımlanmış 2 KFTR mutasyonundan daha az mutasyon saptanan veya klinik önemi bilinmeyen KFTR mutasyonları saptanan hastalarda KF tanısını koymak veya dışlamak için yararlıdır. Bu inceleme özellikle F508del mutasyon prevalansının düşük olduğu ve KFTR mutasyonlarının büyük çeşitlilik gösterdiği bölgeler için önemlidir.⁸ ICM'nin KF'li hastaları kontrollerden ayırt etme becerisinin NPD'ye eşdeğer olduğu saptanmıştır.⁹

Yardımcı testler

Pankreas ekzokrin fonksiyonu, klinik olarak pratik ancak sınırlı bir doğruluğu olan fekal elastaz ölçümü ile dolaylı olarak değerlendirilebilir. Düşük fekal elastaz düzeyleri pankreas yetmezliğini gösterir ve KF tanısını destekler. Pankreas fonksiyonu KF'li bireylerin önemli bir bölümünde yeterli olduğundan normal fekal elastaz düzeyleri tanıyı dışlatmaz.

Pankreas ekzokrin fonksiyonu, sekretin ve kolesistokinin ile uyarı yapıldıktan sonra duodenal sıvı toplanarak doğrudan ölçülebilir. Azalmış pankreas enzim düzeyleri KF tanısı için destekleyicidir. Ancak bu teknik zaman alıcı, teknik olarak zorlu, maliyetli ve hasta için rahatsız edicidir. Bu nedenle KF'li hastalarda nadiren uygulanır. Benzer bilgiler, 72 saat boyunca toplanan dışkıda yağ atılım yüzdesi hesaplanarak alınabilir. Pankreas yetersizliği olan kişilerde dışkıyla yağ atılım yüzdesi yüksektir. Ayrıntılı akciğer değerlendirmesi; solunum fonksiyon testlerini (bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde), KF ile ilişkili patojenler için solunum yolu kültürünü, sitoloji ve mikrobiyal kültürler için bronkoalveolar lavajı ve siliyer diskinezi ve immün yetmezlik için dışlayıcı testleri içerir. Azospermi (cinsel olarak olgun erkeklerde), bronşektazi veya tekrarlayan/kronik pankreatit de KFTR ile ilgili bir hastalık için destekleyici olabilir. Nazal sinüslerin bilgisayarlı tomografisinde kronik pansinüzitin varlığı, KF veya KFTR ile ilgili bozukluğu destekleyici bir bulgudur.^{1,2}

AYIRICI TANI

Kesin KF tanısı laboratuvar testleriyle doğrulanamadığında KF'ye benzer belirtilere neden olabilen hastalıklar için tanısal değerlendirme yapılmalıdır. İmmunolojik anormallikler, özellikle şiddetli kombine immün yetmezlik KF'ye benzer tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlarla ortaya çıkabilir. Primer siliyer diskinezi, erkek infertilitesinin yanı sıra tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlara da neden olur. Bu hastalar tekrarlayan orta kulak enfeksiyonlarına eğilimlidir ve %50'sinde situs inversus vardır. Shwachman-Diamond sendromu pankreas yetersizliğine neden olabilir, ancak KF'den daha nadirdir. Bozukluk kronik veya tekrarlayan hematolojik anormallikler ile ilişkilidir.² Mevcut tanı yöntemleri hastalığın geniş bir klinik yelpazede görülebileceğini hesaba katarak hafif KF olgularına yaşamın erken döneminde tanı konulmasına olanak verir. Erken tanı, sağ kalım ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri olan akciğer hastalığının ilerlemesini önlemede ve beslenmenin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir.

TEDAVİ

Kistik fibroziste, malabsorbsiyon ile sonuçlanan pankreatik yetmezlik, mukus retansiyonu sonucu gelişen kronik akciğer hastalığı, enfeksiyonlar ve inflamasyon en sık görülen klinik bulguları oluşturmaktadır.¹⁰ Kronik ve çok sistemi tutan bir hastalık olması nedeni ile tedavi uzun süreli ve komplikasyonlara göre değişiklikler gerektirebilen dinamik bir süreçtir. Tedavinin temel hedeflerini; yaşa uygun normal akciğer yapı ve fonksiyonlarının korunması, komplikasyonlarının önlenmesi ile sağlıklı büyümenin sağlanması oluşturmaktadır.¹¹ Bu anlamda tedavi, başta hekimler olmak üzere, fizyoterapist, diyetisyen, psikolog, sosyal servis elemanları ve hemşireleri de içeren çok disiplinli bir yaklaşım gerektirmektedir.

Kistik Fibroziste Akciğer Hastalığı Tedavisi

KF'li hastalarda yaşam beklentisi son yıllarda dramatik olarak iyileşmesine rağmen en önemli ölüm sebebini solunum yetmezliği oluşturmaktadır ve tedavide primer amaç akciğer hastalığının ilerlemesini engellemektir.¹² KF'li hastalarda mukosilyer klirens bozukluğu, mukus tıkaçları ve özellikle Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa etkenleri ile oluşan sekonder enfeksiyonlar akciğer hastalığının temel nedenlerini oluşturur. Akut pulmoner alevlenmelerle testlerini bozarak kronik enfeksiyon ve akciğer hastalığına yol açar.¹³ Bu nedenle tedavinin temelini, havayolu klirensini arttırmak ve antibiyoterapi ile kronik bakteriyel enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek oluşturmaktadır.¹⁴ Tedavide kullanılan yöntem ve ilaçlar 6 alt başlık şeklinde incelenebilir. Bunlar; havayolu klirensini arttırıcı tedaviler, bronkodilatörler, enfeksiyonlardan koruyucu tedavi, antiinflamatuvar tedavi, KFTR modülatörleri, akut pulmoner alevlenmelerin tedavisi ve akciğer transplantasyonudur (Tablo 7).

Tablo 7. Kistik fibroziste akciğer hastalığı tedavisi

Tedavi alternatifleri	Endikasyon / Zamanlama
KFTR modülatörleri	• Genotip ve yaşa bağlı olmak üzere çoğu hastada
Havayolu klirens tedavisi	
Inhale DNaz	• ≥ 6 yaş; 1 veya her iki tedavi birden
Inhale hipertonic salin	• Daha küçüklerde akciğer bulguları varsa DNaz • DNaz 1 kez/gün, salin 2 kez/gün • Her tedavi öncesi kısa etkili bronkodilatör
Göğüs fizyoterapisi	• Balgam çıkaran tüm hastalara 2 kez/gün
Enfeksiyonlardan korunma	
Aşılama	Tüm hastalara; • Yıllık influenza aşısı • Pnömonok aşısı (PCV13 ve PPSV23) • Diğer rutin aşılar
Palivizumab	• <12 ay akciğer problemi ve beslenme yetersizliği olanlar • <2 yaş ciddi akciğer hastalığı olanlar
Enfeksiyondan korunma önlemleri	• Tüm hastalara, her zaman
Bronkodilatörler	
Inhalar beta-2 adrenerejik reseptör agonisti	• Tüm hastalara, inhalar tedavilerden veya havayolu klirens tedavisinden önce • Havayolu hiperreaktivite bulguları olanlarda kurtarma tedavisi olarak
Antiinflamatuvar tedavi	
Oral azitromisin	• ≥6 yaş, P. aeruginosa ile enfekte olup olmadığına bakılmaksızın • ≥6 ay, edinilmiş P. aeruginosa enfeksiyonu durumunda • Uygulama şekli; Haftada 3 gün • Non-tüberküloz mikobakteri enfeksiyonu var ise önerilmez
Ibuprofen (yüksek doz)	• 6-17 yaş, akciğer fonksiyonları iyi olanlar (FEV1>%60)
Inhalar glukokortikoid	• Astım belirtisi olan veya *ABPA varlığında
Akut alevlenmelerden korunma	
Inhalar tobramisın ve/veya aztreonam	• Dirençli P. aeruginosa enfeksiyonu olanlar • Doz; 28 gün, 2 kez/gün, izleyen 28 gün ilaçsız izlem
Sürveyans ve P. aeruginosa erken eradikasyonu	• P. aeruginosa enfeksiyonu olmayan tüm hastalar • Rutin boğaz sürüntüsü veya balgam kültürü taraması
Noromidaz inhibitörü	• Teması olan seçilmiş hastalar profilaksi veya tedavi amaçlı
Akut alevlenmelerin tedavisi	
Sistemik antibiyotikler	• Tüm hastalar
Yoğun havayolu klirens tedavisi	• Tüm hastalar
Sistemik glukokortikoid	• Akut astım epizodu ile seyredenlere kısa süreli • Akut *ABPA olanlara uzun süreli
Solunum desteği	• Gereksinim durumunda tüm hastalara

*ABPA: Alerjik brokopulmoner aspergillozis

1. Havayolu Klirensini Artırıcı Tedaviler

Klinik belirtileri olan bir hastada NPD ölçümünün anormal olması KF tanısı için yeterlidir. NPD ölçümü için önce burun boşluğuna elektrotlar yerleştirilir, bazal durumda, sodyum taşınmasını engellemek için amilorid ile nazal perfüzyondan sonra ve KFTR'ye bağlı klorür taşınmasını uyarmak için izoproterenol gibi cAMP agonisti içeren klorür içermeyen bir çözelti ile nazal perfüzyondan sonra voltaj ölçülür. KFTR disfonksiyonu olan hastalar bazal durumda yüksek potansiyel farkına sahiptir. Amilorid perfüzyonu sonrasında kontrollere göre daha büyük bir düşüş gösterirler ve düşük klorürlü izoproterenol perfüzyonuna çok az yanıt verirler. Nazal poliplerin varlığı yalancı negatif sonuçlara neden olabilir. Hem solüsyonların hazırlanmasında hem de nazal potansiyel farkını ölçümünde standardizasyon gerekli olduğundan bu test yalnızca belirli merkezlerde yapılmaktadır.^{2,6,8}

Havayolu duvarına yapışmış salgıları lümene mobilize etmek ve öksürük ile atmak amacı ile yapılmaktadır. Mukusu incelten, daha viskoz hale getiren inhaler ilaçlar ve atılımını arttıran göğüs fizyoterapi yöntemleri ile birlikte egzersiz tüm KF hastaları için idame tedavi olarak önerilmektedir.¹⁵

Göğüs Fizyoterapisi

Göğüs fizyoterapi yöntemleri arasında, ilk tanımlanan postural drenaj ve perküsyon yönteminin yanı sıra, hastanın bağımsız olarak uygulayabileceği aktif solunum döngüsü, otojenik drenaj gibi solunum ve öksürme teknikleri geliştirilmiştir.¹⁶ Diğer teknikler arasında değişik medikal cihazların kullanıldığı yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu, havayolu ossilasyonu ve pozitif ekspiratuar basınç (PEP) sayılabilir.¹⁵ Konvansiyonel PEP'in yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyon tekniğine göre daha üstün olduğu ve pulmoner alevlenme sayısının PEP cihazı kullanan hastalarda daha az olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Yine de genel yaklaşım, uygulanacak tekniğin hastaya göre değerlendirilerek seçilmesi yönündedir.

Egzersiz

Aerobik egzersizin, organize pulmoner rehabilitasyon programları rehberliğinde yapıldığında akciğer fonksiyon testlerini iyileştirme yönünde etkisi olduğu gösterilmiştir. Akciğer fonksiyonlarına yararının yanında, kemik mineral yoğunluğunu iyileştirdiği ve kas esnekliği ile gücünü arttırdığı da gösterilmiştir.

Inhaler Havayolu Klirens Ajanları

Kronik tedavide kısa etkili bronkodilatörler (örn; albuterol), mukolitik ajanlar (örn; DNaz, hipertonic salin) ve diğer inhaler tedaviler (örn; aerosol antibiyotikler, uzun etkili antihistaminikler) önerilmektedir.¹⁸ Inhaler tedaviler aynı nebülizer içinde karıştırılmamalıdır.

Dornaz Alfa (Rekombinan İnsan DNaz)

KF'li hastaların mukusunda bulunun inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan çok miktardaki DNA'yı yıkarak etki gösterir. Mukusun viskozitesini azaltıp mukosilyer klirensini artıran etkinliği kanıtlanmış tek mukolitik ajandır. Yakın zamanda yapılan geniş çaplı bir çalışma ile dornaz alfanın, 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) değerlerinde belirgin iyileşme sağladığı ve pulmoner alevlenmeleri belirgin azalttığı gösterilmiştir.¹⁹ KFV, FEV1 değerine bakılmaksızın hafif, orta-ağır hastalıkta, 6 yaş üzerindeki tüm hastalara önerilmektedir.¹⁵ Önerilen kullanım dozu, günde 1 kez 2,5 mg şeklindedir.

Hipertonik Salin

Solunum yolunda hidrasyonu arttırarak mukosilyer klirensi arttırır. Tüm 6 yaş üzerindeki hastalara, akciğer fonksiyonlarına ve bulgularına bakılmaksızın kronik kullanımını önerilmektedir.¹⁵ Pulmoner alevlenmeleri azalttığı ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir.²⁰ Günlük doz, günde 2 kez 4-5 ml %6-7'lik salin şeklinde olup ardından göğüs fizyoterapi uygulaması önerilmektedir. Bronkospazm riski nedeni ile öncesinde bronkodilatör verilmeli ve tedavi öncesi başlangıç tolerabilite testleri yapılmalıdır.

Diğer Mukolitik Ajanlar

Diğer mukolitik ajanlar arasında N-asetilsistein ve mannitol yer almaktadır. N-asetilsisteinin, havayolu inflamasyonunu ve bronkospazmı arttırıcı etkileri nedeni ile kullanımı önerilmemektedir.¹⁵ Diğer bir ajan olan mannitol, kuru toz formunda olması nedeni ile tedavi süresini kısaltmakta ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirmektedir. Ancak 18 yaş altında kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.²¹

Bronkodilatörler

Kısa etkili bronkodilatörlerin (örn; albuterol), hipertonik salinin yan etkisi olan bronkospazmı azaltmak amacı ile hemen öncesinde kullanılması önerilmektedir.²² Albuterol, ayrıca göğüs fizyoterapisinin etkinliğini arttırmak amacı ile işlem öncesinde kullanılabilir. Kısa etkili bronkodilatör kullanımının, astım benzeri bulgular varlığında ya da bronşiyal aşırı duyarlılık durumlarında yararlı olacağını gösteren çalışmalar olsa da uzun süreli kullanım önerilmemektedir.²³

Diğer bronkodilatör ilaçlar olan antikolinergikler (örn; ipratropium bromid) ve metilksantinlerin (örn; aminofilin, teofilin) KF hastalarında kullanımını destekleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2. Enfeksiyonlardan Koruyucu Tedavi

Akciğer enfeksiyonlarından korumak için alınacak önlemler; aşılama, antiviral ajanlar ve hijyenik önlemlerle enfeksiyon kontrolüdür (el yıkama, maske kullanımı, vb.). Tüm hastalar ulusal aşı takvimine göre rutin olarak aşılanmalıdır. Altı aylığın üzerindeki hastaların, her yıl inaktif influenza aşısı ile aşılanmaları önerilmektedir.²⁴ Önerilen bir diğer aşı ise pnömokok aşısıdır. Streptococcus pneumonia, KF'li hastalarda sık etken patojen olmamakla birlikte, 2 yaşa kadar olan çocuklarda 13-valan konjuge pnömokok (PCV13) aşısı ve 2 yaşından sonra 23-valan polisakkarit pnömokok (PPSV23) aşısı önerilmektedir.²⁵

Antiviral bir ajan olan palivizumab, respiratuvar sinsityal virüse (RSV) karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur. KF'li hastalarda rutin kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur ancak Amerikan Pediatri Akademisi özellikle 2 yaş altında ciddi akciğer hastalığı olan tüm çocuklarda kullanımını önermektedir.²⁶ Bu nedenle kullanımına, hasta özelinde ve KF merkezinin protokollerine göre karar verilmelidir.

3. Antiinflamatuvar Tedavi

Kistik fibroziste akciğer dokusunda yoğun nötrofilik inflamasyon başlıca patolojiyi oluşturmaktadır. İnflamatuvar cevap akciğerde enfeksiyonun yayılmasını önleyen bir mekanizma olmakla birlikte, KF'de olduğu gibi aşırı düzeyde olduğunda zararlı olmaktadır. KF'de başlıca üç antiinflamatuvar ajan önerilmektedir; ibuprofen, makrolid antibiyotikler ve kortikosteroidler. Bu ilaçlar tek başına ya da çeşitli kombinasyonlarla kullanılabilir.

Diğer antiinflamatuvar ilaçlar olan kromolinler ve lökotrien modifiye edici ajanların kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur.¹⁸

İbuprofen

İbuprofen tedavisinin, akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşmeyi ve intravenöz antibiyotik ihtiyacını azalttığı, aynı zamanda beslenme durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Altı yaşından büyük ve akciğer fonksiyonları iyi olan (tahmini FEV₁ > %60) çocuklarda idame tedavide yüksek doz (25-30 mg/kg) ibuprofen kullanımını önerilmektedir.^{18,27} Ancak özellikle yüksek doza bağlı gelişen gastrointestinal sistem yan etkileri ve ilaç düzeyinin periyodik olarak monitorize edilmesi zorunluluğu yaygın olarak kullanımını zorlaştırmaktadır.

Makrolid antibiyotikler

Kistik fibrozisli hastalarda azitromisinin, antiinflamatuvar ve anti-enfeksiyöz olmak üzere çift yönlü yararlı etkisi bulunmaktadır. Altı yaşın üzerinde kronik öksürük varlığında veya FEV₁ değerinde kötüleşme durumunda P. aeruginosa enfeksiyonu varlığına bakılmaksızın kronik kullanımını önerilmektedir.¹⁸. Özellikle kronik P. aeruginosa kolonizasyonu olan olgularda uzun dönem kullanımının, akciğer fonksiyonlarını düzelttiği ve akciğer alevlenmelerini azalttığı gösterilmiştir.²⁸ Tedavi öncesi, mikobakteriye karşı gelişebilecek ilaç direncini önlemek için balgam örneği alınarak non-tüberküloz mikobakterilerin varlığı araştırılmalıdır. Önerilen doz haftada 3 gün hastanın kilosuna göre 250-500 mg/doz şeklindedir.

Kortikosteroidler

İnhale kortikosteroidler, astım benzeri bulguları olan ve/veya alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) tanılı KF hastalarında önerilmektedir. Diğer KF hastalarında yararları ile ilgili yeterli veri yoktur.^{18,29} Benzer şekilde kısa dönem sistemik kortikostreoid kullanımı da astım ve ABPA dışında önerilmemektedir. Astım ve ABPA tanısı dışındaki 6-18 yaş aralığında olan KF hastalarında, etkinliğinin gösterilememiş olması ve yan etkilerinin fazlalığı nedenleri ile sistemik kortikosteroidlerin kronik kullanımı önerilmez.¹⁸

4. Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) Modülatörleri

KFTR modülatörleri olarak bilinen, KFTR geni tarafından kodlanan hücre yüzeyindeki proteinlerin ekspresyonunu veya fonksiyonlarını arttırıcı ilaçlar, defektif olan KFTR proteininin üretimini, hücre içi süreçlerini ve/veya fonksiyonlarını düzenleyerek etki ederler. Hastaların, bu ilaçların kullanımı için uygun olup olmadıklarını belirlemesine yönelik KFTR genotiplemesi yapılmalıdır. KFTR modülatörü olarak kullanılan ilaçlar; ivakaftor, lumakaftor/ivakaftor ve tezakaftor/ivakaftor olarak sıralanabilir.

İvakaftor (VX-770), 35'den fazla gen mutasyonunda kullanılmak üzere lisans almıştır. Özellikle, 12 ay ve üzerindeki kapılı mutasyonu olan ve 1-11 yaş arası rezidüel fonksiyon mutasyonu olan KF hastalarında kullanılabilir. G551D kapılı mutasyonu olan hastalarda kullanımı ile FEV₁'de artma, terde klor miktarında azalma, pulmoner alevlenmelerde azalma, kilo alımında artma, lineer büyüme hızında artma ve hayat kalitesinde düzelmeye sağlandığı gösterilmiştir.³⁰ Sık görülen homozigot F508del mutasyonu olan hastalarda kullanımının etkin olmadığı gösterilmiştir. Lumokaftor/ivakaftor kombinasyonunun kullanımı, yalnızca 2-11 yaş homozigot F508del mutasyonu olan hastalarda önerilmektedir.

Bu kombinasyon ile pulmoner fonksiyonlarda ve büyüme parametrelerinde düzelme olduğu gösterilmiştir.³¹

Tezakaftor/ivakaftor kombinasyonu ise, 12 yaş ve üzerinde rezidüel fonksiyon mutasyonu ve homozigot F508del mutasyonu olan olgularda kullanılabilir. Tezakaftor/ivakaftor kombinasyonun, lumokaftor/ivakaftor kombinasyonuna göre akciğer fonksiyonlarında iyileşme ve alevlenmelerde azalmayı sağlama yönünde, bir miktar daha etkin olduğu gösterilmiştir.³²

5. Akut Pulmoner Alevlenmelerin Tedavisi

Hafif, orta ve ağır pulmoner alevlenmeleri tanımlamak için standart bir kriter olmamakla birlikte hastanın bazal klinik durumundaki kötüleşme derecesine göre sınıflandırılır. Hastalık şiddetini belirlemek için, artmış öksürük-balgam varlığı, azalmış fiziksel aktivite, iştahsızlık, dispne, akciğer seslerinde değişiklikler ve FEV₁ ölçümleri değerlendirilir. Akut alevlenmeler, enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz (örn; artmış inflamasyon) nedenli olabilir.

Enfeksiyöz nedenler arasında virüsler (Koksakivirüs, ekovirüs, rinovirüs, RSV, parainfluenza, adenovirüs, influenza, vb.), bakteriler (Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Burkholderia cepacia kompleksi, Haemophilus influenza, nontuberculous mycobacteria, vb.) ve funguslar en önemli etkenleri oluşturmaktadır.

Tedavi basamaklarında, kronik tedavi rejiminin devamı, destek tedavi, antiviral ajanlar ve antibiyotikler kullanılmaktadır. Kronik tedavide solunum yolu sekresyonlarının tedavisi, antiinflamatuvar ilaçlar ve göğüs fizyoterapisine, sıklığı ve dozu artırılarak devam edilir. Hastalar beslenme açısından daha yakın takip edilerek beslenme desteği sağlanır. Oksijen satürasyonu %88-92 düzeylerinde olacak şekilde oksijen desteği verilir. Hastalığın ciddiyetine göre gerekirse noninvaziv veya invaziv ventilasyon desteği ile yoğun bakım ünitesinde izlem önerilmektedir.

Antiviral tedavi ve profilaksi yalnızca etken olarak influenza belirlenen hastalarda önerilmektedir. Ağır influenza enfeksiyonu olan KF hastalarında, tedavi amaçlı nörominidaz inhibitörü (oseltamivir veya zanamavir) antiviral ajanlar kullanılabilir.³

Akut pulmoner alevlenme ile gelen hastalarda, balgam veya boğaz sürüntü kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri sonuçlarına göre antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Antibiyotikler oral, intravenöz, inhalar veya kombinasyon şeklinde uygulanabilir; bir çalışmada oral ve inhalar tedavi kombinasyonu ile hastalarda daha iyi eradikasyon ve akciğer inflamasyonunda azalma saptandığı gösterilmiştir.³⁴

Hafif alevlenmelerde, özellikle H. influenzae ve S. aureus'a etkili amoksisilin/amoksisilin-klavulanat, trimetoprim/sülfametaksazol (TMP-SMX) veya doksisisiklin, P. aeruginosa'ya etkili siprofloksasin veya levofloksasin oral olarak verilebilir.³⁵ Orta-ciddi alevlenmelerde ise S. aureus'a etkili birinci sıra bir ilaç ile birlikte P. aeruginosa'ya etkili iki ilaç kombine olarak intravenöz yol ile başlanmalıdır.³⁶ Tablo 8'de farklı etkenlerde antibiyotik seçimi gösterilmiştir.

Tablo 8. Kistik fibroziste akciğer alevlenme tedavisinde kullanılan antibiyotikler

Mikroorganizma	Antibiyotik	Doz
Staphylococcus aureus (Metisilin duyarlı)	Sefazolin	100 mg/kg/gün
	Veya	
	Nafsilin	100-200 mg/kg/gün
	Oral rejimler (hafif alevlenmelerde): TMP-SMX, Doksisisiklin, Amoksisilin-Klavunat, Klindamisin	
Staphylococcus aureus (Metisilin dirençli)	Vankomisin	60 mg/kg/gün
	Veya	
	Linezolid	<12 yaş; 30 mg/kg/gün ≥12 yaş;1200 mg/gün
	Oral rejimler: TMP-SMX, Doksisisiklin, Klindamisin, Linezolid	
Pseudomonas aeruginosa	Aşağıda belirtilenlerden biri:	
	Piperasilin-tazobaktam	350-400 mg/kg/gün
	Seftazidim	150-200 mg/kg/gün
	Sefepim	150 mg/kg/gün
	Imipenem-silastatin	60-100 mg/kg/gün
	Meropenem	120 mg/kg/gün
	İlave olarak aşağıdakilerden biri:	
	Siprofloksasin	Oral; 40 mg/kg/gün İv; 30 mg/kg/gün
	Levofloksasin	6 ay-4 yaş; 16-20 mg/kg/gün 5-16 yaş; 8-10 mg/kg/gün
		Tobramisin
Amikasin		30-35 mg/kg/gün
Kolistin		2,5-5 mg/kg/gün
S. aureus (metisilin duyarlı) ve P. aeruginosa	Tek başına seftazidim hariç P. aeruginosa'ya etkili tüm antibiyotikler	
S. aureus (metisilin dirençli) ve P. aeruginosa	Tek başına P. aeruginosa'ya etkili tüm antibiyotikler	
	İlave olarak aşağıdakilerden biri (toplamda 3 antibiyotik):	
	Vankomisin	60 mg/kg/gün
	Linezolid	<12 yaş; 30 mg/kg/gün ≥12 yaş;1200 mg/gün

Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Achromobacter xylooxidans gibi mikroorganizmaların da görülme oranları giderek artmaktadır; genel olarak yaklaşım, bu etkenlerin tedavi edilmesidir ancak direnç gelişimi açısından da dikkatli olunmalıdır.

Havayolundan alınan kültürlerde ilk veya yeni P. aeruginosa üremesi durumunda inhalar antibiyotiklerin kullanılmasını önerilememektedir; en çok önerilen tobramisindir ve 28 gün süresi ile verilmelidir. Azitromisin ve kolistinin, tobramisine üstünlüğü gösterilememiştir. P. aeruginosa kolonizasyonundan korunmaya yönelik antibiyotik kullanımı ise önerilmemektedir.³⁶ Hafif pulmoner alevlenme döneminde, oral antibiyotiğe ek olarak ya da sadece inhaler ajan uygun bakteriye yönelik kullanılabilir. Ancak özellikle sistemik etkili (iv veya oral) başka bir antibiyotikle birlikte kullanılırken ilaç düzeyi ve yan etkiler daha yakın izlenmelidir.

Balgam kültürlerinde Aspergillus saptansa bile ABPA veya asperjilloma kliniği olmadığı sürece tedavi önerilmez. Alerjik bulguların eşlik ettiği klinik durumlarda ise, antifungal tedavi (itrakanazol veya varikanazol) ile birlikte glukokortikoid tedavisi önerilmektedir.³⁷

Nontüberküloz mikobakteri enfeksiyon etkenleri içinde en önemlisi Mycobacterium abscessus olup, KF hastalarında ateş ve sistemik hastalıkla karakterizedir.³⁸ Ciddi akciğer fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanabilen bu etkenin tedavisinde, 3-4 hafta süre ile intravenöz amikasin,

Akut pulmoner alevlenmenin tedavi süresi ile ilgili kesin bir öneri olmamakla birlikte, kliniğin şiddetine, etken mikroorganizmaya, tedaviye yanıtı ve takip eden merkezin tedavi protokollerine göre sürenin en az 10 gün olması önerilmektedir.³⁹

6. Akciğer Transplantasyonu

Kistik fibrozis tedavisindeki gelişmeler akciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlatsa da ilerleyici akciğer hastalığı varlığında akciğer transplantasyonu diğer bir tedavi seçeneği olmaktadır. KF hastalarında transplantasyonun gerekli olduğu durumlar:⁴⁰

- FEV₁ değerinin tahmin edilen değerin %30'unun altına düşmesi, özellikle genç ve kadın ilerleyici akciğer hastalığı olanlarda optimal tedaviye rağmen FEV₁ değerinde hızla düşüş
- 6 dakikalık yürüme mesafesinin <400 m olması
- Pulmoner hipertansiyon gelişmesi
- Klinik kötüleşmeyle sonuçlanan artmış hastalık alevlenmeleri (beslenme bozukluğu, oksijen bağımlı solunum yetmezliği, tedaviye yanıtı, pnömotoraks, yaşamı tehdit eden hemoptizi, vb.)

7. Akciğer Komplikasyonlarının Tedavisi

Kistik fibrozisin akciğer ile ilgili en önemli komplikasyonları, hemoptizi, pnömotoraks ve solunum yetersizliğidir. Hemoptizi enfeksiyona sekonder gelişir; antibiyotik kullanımı, destek tedavi (oksijen, vitamin K, sıvı desteği, kan transfüzyonu), vazopressin-terlipressin ve durdurulamayan kanamalarda bronşiyal embolizasyon tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.³⁹ Pnömotoraks sık görülen bir komplikasyon olup şiddetine göre konservatif yaklaşım, göğüs tüpü yerleştirme ve hastanın toleransına göre cerrahi veya kimyasal plörodezis tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. İlerleyici akciğer hastalığı sonucu gelişen solunum yetersizliğinin tek küratif tedavisi akciğer naklidir.⁴⁰

Kistik Fibroziste Pankreas Yetmezliği Tedavisi

Pankreatik yetmezliği varsa büyümenin ve beslenmenin desteklenmesi için pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) ve yağda eriyen vitamin desteğinin sağlanması gerekmektedir. Tedavideki temel hedef, yeterli sindirimin sağlanması ile yaşına uygun büyümeye ulaşılmasıdır.

Pankreatik enzim preparatları değişen miktarlarda amilaz, lipaz ve proteaz kombinasyonundan oluşmaktadır. Çoğu preparat, mide asidinden korumak için pH duyarlı granül veya mikrokürecikler formundadır. Mikrokürecikler pH>5,5-6 olmadıkça açılmazlar. Enzim replasmanı ile çoğu hastada yağ emiliminin arttığı, dışkı sıklığının azaldığı ve kıvamının arttığı gösterilmiştir.⁴¹

Enzim preparatlarının çoğu kapsül şeklinde olduğu için küçük çocuklarda ve infantlarda kapsül açılarak çiğnenmesini önlemek amacıyla yumuşak bir yiyecek (elma püresi, kayısı püresi, tatlı patates gibi) içinde verilmesi önerilmektedir. Doz ayarlaması lipaz ünitesi üzerinden, hastanın vücut ağırlığına veya diyetle alınan yağ miktarına göre ayarlanır. Kiloya göre ayarlandığında başlangıç dozu her öğün öncesinde olmak üzere; 4 yaş altındaki çocuklarda 1000 Ü lipaz/kg, 4 yaş üstündekilerde ise 500 Ü lipaz/kg şeklindedir. Hastanın yetmezlik belirtilerine göre maksimum 2500 Ü lipaz/kg/doza kadar arttırılabilir. Yağa göre hesaplama, tüple beslenen veya belirli miktarda formüle ile beslenen bebeklerde daha yararlıdır. Başlangıç dozu yaklaşık 2000 Ü lipaz/120 ml formüle veya anne sütü şeklindedir. Bu da yaklaşık, alınan 1 gram yağ için 1600 lipaz ünitesi anlamına gelmektedir. Günlük maksimum doz 10000 Ü lipaz/kg'dır (Tablo 9).⁴²

Maksimum doza rağmen yanıt alınamayan olgularda tedaviye, gastrik asidi azaltıp ilaç etkinliğini arttırmaya yönelik, proton pompa inhibitörleri veya H2 reseptör antagonistleri eklenebilir. PERT dozunu belirlemeye yönelik herhangi bir laboratuvar tetkiki yapılması önerilmemektir. PERT'in yeterliliğine; beslenme durumunun değerlendirilmesi, malabsorpsiyon bulgularının varlığı ve artmış iştaha rağmen kilo alamama gibi klinik bulgular ile karar verilir.

Tablo 9. Kistik fibroziste pankreas enzim replasman tedavisi

Yaş	Doz (Diyet yağ içeriği)	Doz (Vücut ağırlığı)
<12 ay	2000 Ü lipaz/g diyet yağı veya 2000-4000 Ü lipaz/120 ml formüla-anne sütü	<ul style="list-style-type: none"> • 1000 Ü lipaz/kg/öğün Maksimum doz: <ul style="list-style-type: none"> • 1000-2500 Ü lipaz/kg/öğün veya • 10000 Ü lipaz/kg/gün
1-4 yaş	2000-4000 Ü lipaz/g diyet yağı	<ul style="list-style-type: none"> • 1000 Ü lipaz/kg/öğün Maksimum doz: <ul style="list-style-type: none"> • 1000-2500 Ü lipaz/kg/öğün veya • 10000 Ü lipaz/kg/gün
>4 yaş	2000-4000 Ü lipaz/g diyet yağı	<ul style="list-style-type: none"> • 500 Ü lipaz/kg/öğün Maksimum doz: <ul style="list-style-type: none"> • 1000-2500 Ü lipaz/kg/öğün veya • 10000 Ü lipaz/kg/gün

Ağız mukozası ile uzun süre temas eden mikrokürecikler ülserlere sebep olabileceğinden, mümkün olan en kısa sürede (3-4 yaş) kapsülün bütün olarak yutulması öğretilmelidir. Açılarak verilen ilaç sonrası ağız içi kontrol edilmeli, mukozaya yapışmış mikrokürecikler, su, süt veya formüla ile uzaklaştırılmalıdır. Diğer bir nadir yan etki olan fibrozan kolonopatinin yüksek doz enzim replasmanı ile ilişkisi net olarak kanıtlanamamış olsa da, maksimum 10000 Ü lipaz/kg/gün dozunun aşılması önerilmektedir. Ağızda acı tat, perianal irritasyon, alerjik reaksiyonlar diğer yan etkilerini oluşturmaktadır.

Beslenme Yönetimi ve Desteği

Kistik fibrozisli hastalarda, malabsorpsiyon, artmış enerji ihtiyacı ve azalmış iştah nedenleri ile yetersiz beslenme görülmektedir. Pankreas yetmezliği, yağ, protein ve vitamin A, D, E, K gibi çeşitli mikrobeseinlerin malabsorpsiyonuna sebep olur. Eşlik eden karaciğer ve/veya gastrointestinal sistem hastalığı da varsa, yağ malabsorpsiyonu daha belirgin hale gelecektir. Pankreas yetmezliğinin yanı sıra KF ilişkili karaciğer hastalığı, safra asit anormallikleri, KF ilişkili diyabet (CFRD), gastrointestinal sistem motilite değişiklikleri ve ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma (İBBA) varlığı, malnütrisyonu sebep olan gastrointestinal nedenler arasında yer almaktadır. İlerleyici kronik akciğer enfeksiyonları da, sitokin ilişkili katabolizmayı ve enerji ihtiyacını arttırarak beslenmeyi olumsuz yönde etkilemektedir.⁴³

1. Enerji alımı ve makrobesein içeriği

Kistik fibrozisli hastalarda enerji ihtiyacı malabsorpsiyonun derecesine, akciğer fonksiyonlarına, kronik inflamasyonun düzeyine ve akut alevlenmelerin sıklığına göre değişiklik göstermektedir. Günlük enerji ihtiyacını belirlemeye yönelik değişik formüller bulunmakla beraber en doğru olanı, hastanın ağırlık ve antropometrik ölçümleri yakından izlenerek enerji gereksinimlerinin ayarlanmasıdır. Enerji gereksinimini, aynı yaştaki sağlıklı bireyin aldığı enerjinin %110-200'ü olarak önerilmektedir; enerjinin %35-40'ının yağlardan, %20'sinin proteinden ve %40-45'inin

karbonhidratlardan gelmesi şeklindedir.^{44,45} Protein parçalanmasını önlemek ve yüksek linoleik asit döngüsünü kompanze edebilmek amacı ile yeterli enerji alınması gerekliliği önemle vurgulanmaktadır ancak enerji alımı obezite oluşturmayacak kadar olmalıdır. Günlük protein alım miktarı ile ilgili kanıta dayalı bir öneri bulunmamaktadır; miktar hastanın kliniğine ve ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır.⁴⁴

2. Mineraller, eser elementler ve vitaminler

Elektrolitler, Mineraller ve Eser Elementler

Artmış terleme, malabsorpsiyon ve kronik inflamasyon nedenleri ile daha fazla sodyum, kalsiyum, çinko ve selenyum ihtiyacı duyarlar. Sodyum desteği, özellikle bebeklerde büyüme için oldukça önemlidir. Ateşli hastalık, ishal, kusma, aşırı sıcak, hızlı solunum ve stoma nedenleri ile sodyum kaybı daha da artabilir. Anne sütü ve formülalar sodyum içeriği açısından fakirdir.

Anne sütü ile beslenen 0-6 aylık bebeklerde sodyum eksikliği için risk var ise 1-2 mmol kg/gün, özel durumlara sahip bebeklerde (sıcakta yaşamak, ostomi varlığı, ishal, kusma, ateşli durumlar vb.) 4 mmol/kg/gün dozuna kadar sodyum desteği önerilmektedir. Daha büyük çocuklarda sadece terlemenin arttığı durumlarda destek önerilir. Normal şartlarda KF'li hastaların tuzlu yiyecekler tüketmesi yeterlidir.⁴⁴ Miktar olarak 1/4 çay kaşığı tuz 25 mmol veya 575 mg sodyum içerir. Sodyum ihtiyacının miktarı, fraksiyone sodyum ekskresyonu (FENa) hesaplanarak belirlenebilir. Hastalarda istenen FENa aralığı %0,5-1,5'dur.

Kistik fibrozisli hastalarda kalsiyum, vitamin D eksikliğine veya diyetle az alıma bağlı olarak eksiklik gösterebilir. Sağlıklı çocuklar ile aynı miktarlarda kalsiyum alınması (ilk 1 yaş; 200-280 mg, 1-3 yaş; 450 mg, 4-10 yaş; 800 mg, 11-17 yaş; 1150 mg ve >18 yaş; 1000 mg) önerilmektedir.⁴⁴ Kalsiyum alımı en az yılda bir kez değerlendirilmeli, düşük alım varsa kalsiyumdan zengin süt ve süt ürünleri gibi besinlerin tüketimi arttırılmalı ve gerekirse kalsiyum takviyesi verilmelidir.

KF'li hastalarda, malabsorpsiyon, kronik enfeksiyon ve inflamasyon, kronik kan kaybı ve yetersiz alıma bağlı olarak demir eksikliği görülebilir ve anemi, bozulmuş akciğer fonksiyonları, iştahsızlık ve genel sağlık durumunda kötüleşme ile sonuçlanabilir.⁴⁶ Hastalar yılda bir kez serum demiri bakılarak anemi varlığı açısından taranmalıdır. Demirin düşük saptanması durumunda, demir eksikliği anemisi ve kronik inflamasyon anemisi ayırıcısı tanısına yönelik ferritin, demir bağlama kapasitesi ve transferrin satürasyonu değerlendirilmelidir. Demir eksikliği saptanması durumunda öncelikle altta yatan inflamasyon düzeltilmeli, eksikliğin devam etmesi durumunda demir destek tedavisi başlanmalıdır.⁴⁴

KF'li hastalarda çinko düzeyi ile ilgili sonuçlar, ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar nedeni ile değişkenlik göstermektedir.^{47,48} Büyüme geriliği, enfeksiyona yatkınlık, gecikmiş seksüel gelişim, göz problemleri ve iştahsızlık çinko eksikliği için risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Risk faktörlerini taşıyan hastalara; 2 yaş altında 1 mg/kg/gün (maksimum: 15 mg/gün), 2-18 yaşta 15 mg/gün çinko tedavisinin 6 ay süre ile verilmesi önerilmektedir.⁴⁴

Glutatyon ve selenyum kullanımı, KF'li hastalarda rutin olarak önerilmemektedir.⁴⁴

Vitaminler

Pankreas yetmezliği olan KF'li hastalarda, yağ emiliminin bozulmasına bağlı olarak yağda eriyen A, D, E ve K vitaminlerinin eksikliği %10-35 oranında görülmektedir.⁴⁹

Eksiklikleri belirgin klinik tablo oluşturmadığı için tedavi, serum düzeylerine göre planlanmalıdır. Yağda eriyen vitamin düzeylerinin, vitamin ve pankreas enzim replasmanından veya doz değişiminden 3-6 ay sonra ve daha sonra da yılda bir kez bakılması önerilmektedir (Tablo 10).⁴⁴

Tüm vitamin preparatları, yağlı yemek ve pankreas enzim preparatları ile birlikte verilmelidir.

Tablo 10. Kistik fibroziste pankreas yetmezliğinde yağda eriyen vitamin tedavisi

Vitamin	Doz	İzlem	Hedef Değer
Vitamin A	Retinol: • Başlangıç düşük doz • Serum değerine göre doz ayarı Beta karoten (provitamin A): • Başlangıç: 1 mg/kg/gün (max: 50 mg/gün)=12 hafta • İdame: 10 mg/gün	Yıllık ve doz değişiminden sonra 3-6 ayda bir izlem	Referans aralığı
Vitamin D	Başlangıç D3 (kolekalsiferol): • İnfant: 400 İÜ/gün (max: 1000 İÜ/gün) • Daha büyükler: 800 İÜ/gün (max: 2000-4000 İÜ/gün) İdame: Serum değerine göre doz ayarlanır	Yıllık ve doz değişiminden sonra 3-6 ayda bir izlem	25 (OH)D ₃ ≥ 20 ng/ml
Vitamin E (tokoferol)	100-400 İÜ/gün <12 ay: 50 İÜ/gün	Yıllık ve doz değişiminden sonra 3-6 ayda bir izlem	α-tokoferol:kolesterol >5,4 mg/g
Vitamin K	İnfant: 0,3-1 mg/gün Daha büyükler: 1-10 mg/gün	Rutin değil	-

A Vitamini

Vitamin A eksikliği, artmış pulmoner alevlenmeler, bozulmuş akciğer fonksiyonları ve kötü klinik gidiş ile ilişkilidir. Düşük plazma düzeyleri, hem pankreas yetmezliği olup pankreas enzim tedavisi alan, hem de pankreası normal çalışan hastalarda görülebilmektedir. Bu nedenle eksikliğin sadece emilim bozukluğundan değil, aynı zamanda retinol bağlayıcı protein (RBP) düzeyindeki düşüklüğe bağlı karaciğerden yetersiz mobilizasyonundan da kaynaklanabileceği düşünülmektedir.⁵⁰ Bu nedenle ciddi karaciğer hastalığı eşlik eden KF'li hastalarda hipervitaminozdan kaçınmak için tedavi dozu azaltılmalıdır.

Tedavide retinol (1 mikrogram retinol=3,33 IU vitamin A) verilecek ise düşük doz ile başlanır ve serum değerlerine göre artırılır. Provitamin olan beta karoten verilecek ise, 12 hafta süre ile 1 mg/kg/gün (maksimum: 50 mg/gün) verilip ardından 10 mg/gün dozunda devam edilir.⁴⁴ Yüksek serum retinol düzeyi durumunda toksisite açısından dikkatli olunmalı ve doz ayarlamasına gidilmelidir. Yüksek serum düzeyleri; karaciğerde fibrozis, düşük kemik mineral yoğunluğu ve artmış kırık riski ile sonuçlanabilir.

D Vitamini

Vitamin D, bağırsaktan kalsiyum emiliminde majör rol oynar ve eksikliği azalmış kemik mineral yoğunluğu ile sonuçlanmaktadır. Vitamin D'nin aynı zamanda akciğer yapı ve fonksiyonlarını desteklediği, enfeksiyonlara karşı direnci ve insülin salınımını arttırdığı da gösterilmiştir.⁵¹

Vitamin D'nin majör kaynağı güneş ışığı olması nedeni ile eksikliği ve tedavi seçenekleri coğrafi farklılıklar göstermektedir.

Vitamin D tedavisinde doz, laboratuvarın referans serum 25(OH)D düzeyine göre ayarlanır. Avrupa rehberi vitamin D tedavisinin, serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml (50 nmol/l) üzerinde olmasını sağlayacak şekilde ayarlanmasını önermektedir. Buna göre başlangıç D₃ (kolekalsiferol) dozu; bebekler için 400 IU/gün (maksimum: 1000 IU/gün), diğer yaş grupları için 800 IU/gün (maksimum: 1-10 yaş için 2000 IU/gün, daha büyükler için 4000 IU/gün) şeklindedir. İdame dozu ise, tercihen kış mevsimi sonunda ölçülen 25(OH)D düzeyine göre belirlenmelidir.⁴⁴

E Vitamini

Alfa tokoferol, vitamin E'nin majör bileşeni olup serbest oksijen radikallerini uzaklaştırıp yağ asitlerini oksidatif hasardan koruyarak hücre zarı bütünlüğünü sağlar. KF'li hastalarda, akciğer alevlenme dönemlerinde ve yaşla artan oksidatif stres nedeni ile vitamin E gereksinimi artar.⁵²

Serum vitamin E düzeyi lipit düzeyi ile ilişkili olduğundan, serum alfa-tokoferol/kolesterol oranının vitamin E düzeyini daha iyi yansıttığı düşünülmektedir. Avrupa rehberi, bu oranın 5,4 mg/g ve üzerinde olacak şekilde vitamin E tedavisini önermektedir. Emilimi için safra asidi gerektirdiğinden kolestazi olan olgularda, suda eriyen vitamin preparatları tercih edilmelidir. Önerilen doz; 12 ayın altında 50 IU/gün, daha büyük çocuklarda ise 100-400 IU/gün'dür.

K Vitamini

Vitamin K, pıhtılaşmada ve kemik mineralizasyonunda rol alan, eksikliği belirgin kanama ve düşük kemik mineral yoğunluğu ile sonuçlanan yağda eriyen bir vitamindir.⁵³ KF'li hastalarda yağ malabsorpsiyonu, sık kullanılan antibiyotikler ve karaciğer hastalığına bağlı olarak düşük saptanır. Vitamin K eksikliğinin en iyi göstergesi PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence) olmakla birlikte pahalı bir yöntem olması nedeni ile rutinde kullanılmaz. Protrombin zamanı en sık kullanılan yöntemdir ancak ciddi eksiklik durumunda yüksek saptanacağı için değerlendirmede % protrombin aktivitesinin yararı olabilir.

Vitamin K'nın bir formu olan vitamin K1 (fitomenadion, filloquinon) tedavide en güvenilir ajan olarak önerilmektedir. Vitamin K1 tedavi dozu ile ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte bebeklerde 0,3-1 mg/gün, çocuklarda ise 1-10 mg/gün dozunda vitamin K1 rutin önerilmektedir.⁴⁴

Suda Eriyen Vitaminler

Kistik fibrozisli hastalarda suda eriyen vitaminlerden folik asit, B12 ve C vitamini eksikliği oldukça nadir görülmektedir. Folik asit, prekonsepsiyonel dönem ve gebeliğin ilk trimesterinde 400 mcg/gün, B12 vitamini ise ileal rezeksiyon yapılanlarda eksiklik saptanması durumunda 100 mcg/ay dozunda önerilir.⁴⁴ Vitamin C eksikliğinde, diyetle alımın artırılması çoğunlukla yeterlidir.

3. Beslenme Yetersizliğinin Tedavisi

KF tanılı hastalarda malnütrisyon halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu hastalar, sağlıklı yaşlıları ile benzer büyüme oranları gösteriyorsa beslenmenin yeterli olduğu düşünülür. Yani 2 yaşına kadar boy ve kilonun 50. persentil ve üzerinde, 2-18 yaş arasında ise vücut kitle indeksinin (VKİ) 50. persentil ve üzerinde olması normal beslenme hedefidir. Hastalar büyüme ve beslenme durumları açısından yakın takip edilmeli, eksiklikler erken saptanarak müdahale edilmelidir. Beslenme destek tedavisine karar verirken; hastanın beslenme durumu, pankreas enzim tedavi durumu ve eşlik eden tıbbi durum tedavisi (akciğer enfeksiyonu tedavisi, bakteriyel aşırı çoğalma tedavisi) varlığı gibi ayrıntıların bilinmesi gerekmektedir.

İki yaşa kadar olan KF'li hastalarda boy ve ağırlığın 10-50. persentilde olması durumunda, 2-18 yaş için; VKİ'nin 10-50. persentilde olması, ya da 2-4 ay öncesine göre kilo kaybı, ya da son 2 ayda kilo alamama saptandığında diyet modifikasyonu ve/veya oral besin takviyeleri önerilmektedir. İki yaşa kadar olan hastalarda; boy ve ağırlığın 10 persentilin altında ve 2-18 yaş için VKİ'nin 10 persentilin altında olması durumlarında ise tüple enteral beslenme önerilmektedir.⁴⁴ Erken çocukluk döneminden itibaren kilo alımını ve büyümeyi desteklemek amacı ile, hem hastalara hem de ailelerine beslenme eğitimi ve danışmanlığı verilmesinin oldukça etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁴

Diyet modifikasyonu

Anne sütü alan bebeklerde enerji alımı, daha sık beslenme ve anne sütü zenginleştiricilerinin kullanılması ile arttırılmalıdır. Formüla ile beslenen bebeklerde ise yüksek enerjili formülalar veya daha konsantre beslenme önerilmektedir.⁵⁵ Daha büyük çocuklarda ise enerji alımı, örneğin yağ ile zenginleştirilmiş yiyeceklerin daha fazla ve daha sık yenmesi ile arttırılabilmektedir. Bu amaçla yiyeceklere, linoleik asitten zengin bitkisel yağlar, tereyağı, zeytinyağı, krema veya peynir eklenebilir. Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için yağ seçiminde doymamış yağlar tercih edilmelidir.⁴⁴

Oral beslenme takviyeleri

Normal beslenme ve PERT ile optimal büyüme ve beslenme sağlanamayan KF'li hastalarda kısa süreli oral beslenme takviyeleri (OBT) kullanımını önerilir.⁴⁴ OBT verilen hastaların destek tedavi süresine, hastaların düzenli ve sık değerlendirilmesi ile karar verilmelidir. Burada unutulmaması gereken en önemli nokta, OBT'nin yalnızca ek bir destek olduğu ve normal beslenme öğününün yerini almaması gerektiğidir.

Tüple Enteral Beslenme

Diyet modifikasyonları ve oral beslenme takviyelerinin yetersiz olduğu durumlarda tüple enteral beslenme birçok KF merkezlerinde önerilmektedir. Uzun süreli enteral beslenme (3 ay-üzeri) öngörülüyorsa gastrostomi, nazogastrik tüpe tercih edilmelidir. Beslenme kademeli olarak arttırılmalı, gün içi bolus, geceleri devamlı infüzyon veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde uygulanmalıdır. Çoğu hasta yüksek enerjili polimerik ürünleri (1,5-2 kkal/ml) kolaylıkla tolere edebilmektedir. Ancak tolere edemeyen hastalarda elementer veya semi-elementer ürünler kullanılmalıdır. Ciddi pankreatik yetmezliği olan hastalarda, polimerik veya semi-elementer ürünler kullanılacaksa pankreas enzim preparatlarının birlikte kullanılması önerilmektedir.⁵⁶ Enteral ürün geceleri infüzyon şeklinde veriliyorsa, pankreas enzim dozunun $\frac{3}{4}$ 'ü beslenmenin başlangıcında, geri kalan $\frac{1}{4}$ 'ü beslenmenin sonunda; gün içi bolus şeklinde veriliyorsa dozun tümü beslenme öncesinde ve 24 saatlik devamlı infüzyon şeklinde ise günlük doz 6'ya bölünerek verilmelidir.

Parenteral Beslenme

Parenteral beslenme yüksek maliyet, komplikasyonlar ve uygulama zorluğu nedenleri ile beslenmeyi desteklemek amacı ile rutin olarak önerilmemektedir. Yalnızca mekonyum ileusu nedeni ile bağırsak rezeksiyonu yapılan olgularda, majör gastrointestinal cerrahi sonrasında ve nakil öncesi olgularda kısa süreli beslenmeyi desteklemek amacı ile verilmesi önerilmektedir.⁴⁴

4. Beslenme İlişkili Özel Tedaviler

Esansiyel yağ asitleri (EYA)

İnsanlar için iki esansiyel yağ asidi (EYA); alfa linolenik asit (ALA, omega-3 yağ asiti) ve linoleik asittir (LA, omega-6 yağ asiti). Düşük LA, KF tanılı bebek ve çocuklarda kötü akciğer durumu ve bozulmuş büyüme ile ilintili iken, düşük dokosaheksanoik asit (DHA, omega-3 yağ asiti) ile birlikte yüksek araşidonik asit (AA, omega-6 yağ asiti) azalmış kemik mineral yoğunluğu ile ilintili bulunmuştur.⁵⁷ Bazı çalışmalarda EYA takviyesinin, antiinflamatuvar etki gösterdiği ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilse de rutin olarak kullanılması yönünde yeterli kanıt yoktur.⁴⁴

Anti-osteoporotik Ajanlar

KF'li hastalarda kemik mineralizasyonunda azalma sık karşılaşılan bir sorundur. KF tanılı hastalarda bifosfonat tedavisi sonrası 6, 12 ve 24. aylarda kemik mineral yoğunluğunda belirgin artma olduğu saptanmıştır.⁵⁸ Kemik mineral yoğunluğu Z-skoru -2'nin altında olan çocuklarda bifosfonat tedavisi önerilse de tedavinin uzun dönem güvenilirlik sonuçları çelişkili olduğundan karar, yarar ve zararlar göz önüne alınarak klinisyen tarafından verilmelidir.⁴⁴

Diğer Ajanlar

Bazı çalışmalarda, iştah arttırıcıların (örn; siproheptadin hidroklorüd, megestrol asetat) kilo alımı ve büyüme üzerine olumlu etkileri gösterilse de, yeterli kanıt olmadığından rutin kullanımı önerilmemektedir.⁴⁴ Benzer şekilde KF'li hastalarda, akciğer inflamasyonunu azaltmaya yönelik probiyotik kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir ve rutin olarak kullanımı önerilmemektedir.⁴⁴ Probiyotikler sekonder bakteriyel ishal atağında önerilebilir.

Hepatobiliyer Hastalık Tedavisi

Kistik fibrozisde görülebilen hepatobiliyer hastalıklar; kistik fibrozis ilintili karaciğer hastalığı (KFKH), kolelitiazis, kolesistit ve mikro safra kesesi, neonatal kolestaz, fokal biliyer siroz, multilobüler siroz ve karaciğerde yağlanmadır.

1. Kistik Fibrozis İlintili Karaciğer Hastalığı (KFKH) Tedavisi

Beslenme desteği tedavinin en önemli basamaklarından biridir. Beslenme önerileri, daha önce anlatılan genel KF beslenme önerilerinde olduğu gibidir. Günlük enerji alımı, aynı yaştaki sağlıklı bireyin aldığı enerjinin %110-200'ü olacak şekilde ayarlanmalıdır.⁴⁴ Bu hastalarda safra asit metabolizmasındaki yetersizlik nedeni ile yağların emilimi daha da bozulmuştur. Bu nedenle özellikle kolestazı olanlarda orta zincirli trigliseridleri içeren formüllerle beslenme veya orta zincirli trigliserid yağı kullanılması diyetdeki lipidin bağırsaktan emilimini arttıracaktır. Ayrıca bu hastalarda daha yüksek dozlarda yağda eriyen vitamin desteği ile birlikte EFA desteği önerilmektedir.⁴⁴

Ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisinin rolü ile ilgili kesinleşmiş bir öneri yoktur ve sonuçlar tartışmalıdır. UDKA, non-toksik safra asidi olup, sitotoksik safra asitleri ile yer değiştirerek karaciğer hasarlanmasını azalttığı düşünülmektedir. Aynı zamanda bikarbonat salınımında artış sağladığı, direk sitoprotektif ve antiinflamatuvar etki gösterdiği bilinmektedir. UDKA'nın, KFKH'dan korunmada ve tedavide etkin olduğu ile ilgili yeterli kanıt yoktur.⁵⁹

Kolestaz bulguları olan olgularda ve parenteral beslenme tedavi sürecinde kısa süreli 10-20 mg/kg/gün dozunda kullanımının yararlı olduğunu gösterilmiştir.

Koruyucu önlemler olarak Hepatit A ve B aşılması mutlaka yapılmalı, alkol tüketilmemeli ve hepatotoksik yan etkileri olan ilaçlar (örn; nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, aspirin, vb) ve bitkisel ürünlerden kaçınılmalıdır.⁶⁰

Portal hipertansiyon gelişen hastalarda; varis kanaması olanlara (sekonder profilaksi) ve endoskopik görüntüde kanamaya yatkınlığı gösteren kırmızı nokta görünümü olanlara endoskopik bant ligasyonu önerilmektedir. Medikal tedavide beta-adrenarjik blokörler, bronkospazm ve varis kanamasını kompanze etmek amacı ile gelişen taşikardiye baskılayıcı etkileri nedeni ile önerilmemektedir. Somatostatin analogu olan oktreotid, splanknik akımı azaltıcı etkisi nedeni ile kullanılabilir. Bant ligasyonuna yanıtız olgularda, karaciğer transplantasyonuna kadar zaman kazandırmak amacı ile transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) operasyonu önemli bir alternatif tedavi yöntemi olarak önerilmektedir.

Hepatopulmoner sendrom, portopulmoner sendrom ve karaciğer yetmezliği gelişen olgularda tek tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur. Kistik fibrozis ilintili diyabet (KFİD) varlığında karaciğer-pankreas transplantasyonu birlikte yapılabilir. İleri düzey akciğer ve karaciğer hastalığı olanlarda ise çok yaygın yapılmamakla beraber akciğer-karaciğer transplantasyonu önerilmektedir.⁶¹

2. Safra Kesesi Hastalıklarının Tedavisi

Safra kesesi taşları olan KF'li hastalarda bulgu yok ise tedavi gerekli değildir. Taşa bağlı bulguları olan hastalarda tek tedavi yöntemi cerrahidir. Safra taşlarının başlıca içeriği kolesterol olmadığı için UDKA tedavisine yanıtızdır, dolayısı ile tedavide UDKA kullanımı önerilmez. Akut kolesistit gelişen hastaların tedavisi, KF tanısı olmayan hastaların tedavisi ile benzer özellik göstermektedir.

Gastrointestinal Sistem Hastalıklarının Tedavisi

Kistik fibrozis hastalığında gastrointestinal sistem komplikasyonları, morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Başlıca gastrointestinal sistem komplikasyonları; gastroözofageal reflü, kabızlık, mekonyum ileusu, distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS), intussepsiyon, apandiks hastalıkları, ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma (İBBA), rektal prolapsus, C.difficile koliti, gastrointestinal sistem kanserleri ve akut-tekrarlayan pankreatittir.

1. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH) Tedavisi

KF'li hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Mikroaspirasyon, refleks bronkospazm ve/veya artmış havayolu inflamasyonu nedenleri ile akciğer hastalığını ağırlaştırabilir. Tedavi prensipleri KF tanısı olmayan çocuklardaki ile benzerdir. Bu hastalarda proton pompa inhibitörleri (PPI) uygun tedavi seçeneğidir ancak ilaç devamına karar verirken, yan etkiler ve tedavi etkinliği açısından sıkça değerlendirilmelidir. Enerji alımını arttırmak amaçlı yağdan zengin beslenme içerikleri nedeni ile diyet değişikliklerinin tedavide rolü sınırlıdır. Ciddi GÖRH komplikasyonları gelişmiş olgularda anti-reflü ameliyatları önerilmektedir.

2. Mekonyum İleusu

Neonatal dönemde görülen, KFTR mutasyonlarının neden olduğu yoğun mekonyum içeriğinden

kaynaklanan ince bağırsak tıkanmasıdır. Belirti ve bulgular basit bir mekonyum ileusunu düşündürüyorsa, sık floroskopik monitörizasyon ile hiperosmolar lavman tedavide yeterli olabilmektedir. Komplike olan olgularda ise tek tedavi seçeneği cerrahidir.⁶²

3. Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu (DİOS)

Yoğunlaşmış bağırsak içeriğinin sebep olduğu akut komplet veya inkomplet tıkanma ile karakterize KF'ye özgü bir hastalıktır. KF'li hastalarda sık görülen kronik kabızlıktan ayırımı yapılmalıdır. Sıvı-elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi, nazogastrik tüp ile dekompresyon ve enema ya da laksatiflerin kullanılması tedavi basamaklarını oluşturmaktadır. Kusmayan olgularda, oral veya nazogastrik tüp ile dengeli intestinal lavaj solüsyonu (örn; GoLYTELY) veya diatrizoat meglumin ve diatrizoat sodyum (Gastrografin) tedavide kullanılmaktadır. Safralı kusmaları olan ve tedaviye yanıt vermeyenlerde ise hiperosmolar enemalar (örn; diatrizoat meglumin, gastrografin) önerilmektedir. Enema ve laksatiflerle tedaviye cevap vermeyen olgularda cerrahi yaklaşım önerilmektedir. Tedavi sonrası tekrarları önlemek amacı ile oral polietilen glikol 3350 (PEG) 0,5-1 g/kg/gün 6-12 ay süre ile kullanılmalıdır.⁶³

4. Kabızlık

Kabızlık, KF'li hastalarda sık görülen bir klinik durumdur. DİOS'a benzer şekilde motilite bozukluğu, anormal intestinal sıvı içeriği ve pankreas yetmezliği nedenleri arasındadır. Tedavide özellikle elektrolitli veya elektrolitsiz PEG gibi osmotik laksatifler oldukça yararlıdır. Ayrıca PERT dozunun yeterli olduğu doğrulanmalı, gerekirse tedaviye senna ve bisakodil gibi stimulan laksatifler eklenmelidir.

5. İnce Bağırsak Bakteriyel Aşırı Çoğalma (İBBA)

İnce bağırsaktaki düşük bakteriyel yükün artmasıdır. KF'li hastalar azalmış bağırsak motilitesi, kronik antibiyotik kullanımı ve asit baskılayıcı tedavi nedeniyle İBBA gelişimine yatkındırlar. Tedavide, emilebilen veya emilemeyen oral antibiyotikler kullanılmaktadır.

6. Rektal prolapsus

Yenidoğan KF tarama programları sayesinde sıklığı belirgin oranda azalmıştır. Ailelere manuel olarak prolapsusun redüksiyonu öğretilmelidir. Sıklıkla kabızlığın tabloya eşlik etmesi nedeniyle osmotik laksatifler ile günlük tedavi ve ciddi olgularda yüksek doz osmotik laksatifler önerilir. Cerrahi tedavi ise nadiren gereklidir.

Diğer gastrointestinal komplikasyonlar olan intussepsiyon, apandiks hastalıkları, C.difficile koliti, gastrointestinal sistem kanserleri ve akut-tekrarlayan pankreatit, KF tanısı olmayan hastalardaki gibi tedavi edilmelidir.

Endokrinolojik Hastalıkların Tedavisi

Kistik fibrozis tanılı hastalarda kistik fibrozis ilişkili diyabet ve kemik hastalıkları en önemli endokrinolojik komplikasyonları oluşturmaktadır.

1. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet (CFRD)

Zamanla özellikle insülin salgılayan β -hücrelerinde yetersizlik sonucu kistik fibrozis ilişkili diyabet (CFRD) gelişebilmektedir. Yüksek kan şekeri, dokularda bakteriyel kolonizasyonla ilişkili olup akciğer fonksiyonlarında dolaylı olarak kötüleşme ve mortalitede artışa sebep olmaktadır.

On yaş üzerindeki tüm KF'li hastaların glukoz toleransı açısından yıllık taramalarının yapılmasını önerilmektedir.⁴⁴ KFİD tanılı olgularda; yüksek kalori alımı (yaşa göre diyet referans değerinin 1,2-1,5 katı), karbonhidrat alımının monitörizasyonu ve bireyselleştirilmesi, yapay tatlandırıcıların kullanılmaması ve yüksek protein-yağ (gerekirse EFA desteği) alımı tedavi prensiplerini oluşturmaktadır. Hastaların ayrıca diyabet yönetimi, insülin tedavisi ve orta düzeyde aerobik egzersiz konularında eğitilmesi gereklidir.⁴⁴ Tek tedavi seçeneği olarak insülin önerilmekte, oral hipoglisemik ajanlar ile tedavi tercih edilmemektedir.

2. Kemik Hastalıkları

KF'li hastalarda artmış kemik kırık riski ile birlikte azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMY) önemli problemlerden biridir. Hastalarda birçok nedene bağlı olarak KMY azalmakla birlikte ilerleyen yaş, akciğer hastalığının şiddeti ve yetersiz beslenme kemik hastalığı riskini arttırmaktadır. Bu nedenle Avrupa rehberi, 8 yaş ve üzerindeki tüm hastaların DXA ile değerlendirilmesini önermektedir.⁴⁴ Değerlendirme hastanın yaşına, daha önceki DXA değerine ve risk faktörlerine göre 1-5 yıllık aralarla tekrarlanmalıdır. Tedavide, kalsiyumdan zengin ve dengeli yağ asidi içeren yiyeceklerin tüketilmesi önerilmektedir. Gerekli durumlarda, kalsiyum, vitamin D ve vitamin K takviyesi verilebilir. Osteoporozu olan olgularda, daha önce tartışılan bifosfonat kullanılabilir.³⁵ Ayrıca günlük aktivitelerine ek olarak haftada 3 gün 20-30 dakika süre ile özellikle ağırlık kaldırma egzersizleri yapmaları önerilmektedir.⁴⁴

Psikososyal Destek

Kistik fibrozis hastalığı ile yaşamak, hasta ve aile için fiziksel aynı zamanda duygusal anlamda oldukça zorlayıcı bir süreçtir. Yenidoğan döneminde tarama testleri ile tanının erken konması ve tedavi sürecinin zorluğu çocuk ve aileler için erken dönemde başlayan büyük bir stres kaynağıdır. Bu hastalarda ve ailelerinde depresyon ve anksiyete bozuklukları, çocuklarda tedavi uyumsuzlukları, davranış sorunları ve yeme bozuklukları özellikle geçiş dönemlerinde (örn; ergenlik, okul başlangıçları, nakil ihtiyacı ve hazırlık süreci) daha belirgin olmak üzere sık karşılaşılan sorunlardır.⁶⁴ Hastaların kontrol muayeneleri sırasında fiziksel sağlıklarının yanı sıra psikososyal uyumları da değerlendirilmelidir. KF'li çocuklara ve ailelerine ruhsal/davranışsal destek, hastaları izleyen tüm ekip çalışanları ile birlikte verilmelidir. Aileler hastalık ve tedavi süreci konusunda bilgilendirilmeli, bu süreçte aile içi roller ve davranışlar konusunda eğitimler verilmeli ve duygu, düşüncelerini paylaşabilecekleri aynı durumdaki kişilerden oluşan destek gruplarına yönlendirilerek desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Paranjape SM, Mogayzel PJ Jr. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev* 2014;35(5):194-205.
2. <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
3. Özkınay F, Ferda. Kistik fibrozis hastalığında güncel mutasyon hedefli tedavi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2016;12:80-4.
4. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr* 2017;181S:S4-15.
5. Wiencek JR, Lo SF. Advances in the diagnosis and management of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Chem* 2018;64:898-908.
6. Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2011;12:1-140. <http://www.toraks.org.tr/book.aspx?list=1078&menu=222&menu=222>
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi, 2015. <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/20664,14--kistikfibrozisyenidogantaramatestiletanialanhastalarizlemerehberidoc.doc?0>
8. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Med* 2017;46:e97-108.
9. Wilschanski M, Yaakov Y, Omari I, et al. Comparison of nasal potential difference and intestinal current measurements as surrogate markers for cftr function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:e92-7.
10. Castellani C, Asseal Bm. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci* 2017;74:129-40.
11. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Framework for the cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros* 2014;13:3-22.
12. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, et al. Cystic fibrosis mortality and survival in UK:1947-2003. *Eur Respir J* 2007;29:522-6.
13. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:627-32.
14. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:680-9.
15. Plume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al. Clinical practice guidelines for pulmonary therapies committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009;54:522-37.
16. Lester MK, Plume PA. Airway-clearance therapy guidelines and implementation. *Respir Care* 2009;54:733-50.
17. McIlwaine MP, Alarie N, Davidson GF, et al. Long-term multicenter randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. *Thorax* 2013;68:746-51.
18. Plume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957-69.
19. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al. Clinical use of dornase alfa is associated with slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:545-53.

20. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* 2018;9:CD001506.
21. Bilton D, Robinson P, Cooper P, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011;38:1071-80.
22. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229-40.
23. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003428.
24. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2005;4:77-87.
25. Jain M, Thomson AH. Palivizumab, pneumococcal and influenza vaccination in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2009;102:23-8.
26. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134:415-20.
27. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD001505.
28. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD002203.
29. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD001915.
30. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72.
31. Green J, Carroll W, Gilchrist FJ. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012798.
32. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017;377:2013-23.
33. Balfour-Lynn IM, Elborn S. Respiratory disease: infection. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic fibrosis*. 3rd ed. London: Edward Arnold Pub, 2007;137-57.
34. Douglas TA, Brennan S, Gard S, et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009;33:305-11.
35. Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD006682.
36. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:802-8.
37. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:1-60.
38. Cullen AR, Cannon CL, Mark EJ, et al. Mycobacterium abscessus infection in cystic fibrosis. Colonization or infection? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:641-45.
39. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 3rd Ed. London, Cystic Fibrosis Trust, 2009.

40. Weill D, Benden C, Corris PA, 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;34:1-15.
41. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1932-8.
42. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:73-93.
43. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:531-46.
44. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35:557-77.
45. Engelen MP, Com G, Deutz NEP. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:515-20.
46. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246-59.
47. Akanli L, Lowenthal DB, Gjonaj S, et al. Plasma and red blood cell zinc in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:2-7.
48. Maqbool A, Schall JI, Zemel BS, et al. Plasma zinc and growth status in preadolescent children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:95-101.
49. Rana M, Wong-See D, Katz T, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 2014;67:605-8.
50. Scientific Committee on Food. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority;2006.
51. Mailhot G. Vitamin D bioavailability in cystic fibrosis: a cause for concern? *Nutr Rev* 2012;70:280-93.
52. Lagrange-Puget M, Durieu I, Ecochard R, et al. Longitudinal study of oxidative status in 312 cystic fibrosis patients in stable state and during bronchial exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:43-9.
53. Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:660-7.
54. Stark LJ, Quittner AL, Powers SW, et al. Randomized clinical trial of behavioral intervention and nutrition education to improve caloric intake and weight in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:915-21.
55. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:151-61.
56. Berry AJ. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency. *Nutr Clin Pract* 2014;29:312-21.
57. Maqbool A, Schall JI, Garcia-Espana JF, et al. Serum linoleic acid status as a clinical indicator of essential fatty acid status in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:635-44.
58. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD002010.

59. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD000222.
60. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10:29-36.
61. Arnon R, Annunziato RA, Miloh T, et al. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant* 2011;15:254-64.
62. Karimi A, Gorter RR, Sleeboom C, et al. Issues in the management of simple and complex meconium ileus. *Pediatr Surg Int* 2011;27:963-8.
63. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011;10:24-8.
64. Nobili RM, Duff AJA, Ullrich G, et al. Guiding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: interdisciplinary approaches. *J Cyst Fibros* 2011;10:45-52.

