

Hekimler için
Kistik Fibrozis
Tanı ve Tedavi Rehberi



Bebelac firmasına koşulsuz destekleri için teşekkür ederiz.

ÖNSÖZ

Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği Hekimler için “Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi”ni sizler ile paylaşmaktan mutluluk duymaktadır.

Bu rehber Kistik Fibrozis hastalığının tanı ve tedavisi ile günlük uygulamalarında hekimlere yardımcı olmak amacı ile hazırlanmıştır. Hastalık ile ilgili daha ayrıntılı bilgilere kitabın sonunda önerilen kaynaklardan ulaşabilirsiniz.

Çocuk solunum yolu hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği
Dernek Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Ayhan Göçmen
Prof. Dr. Uğur Özçelik
Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz
Prof. Dr. Ebru Yalçın
Prof. Dr. Nazan Çobanoğlu

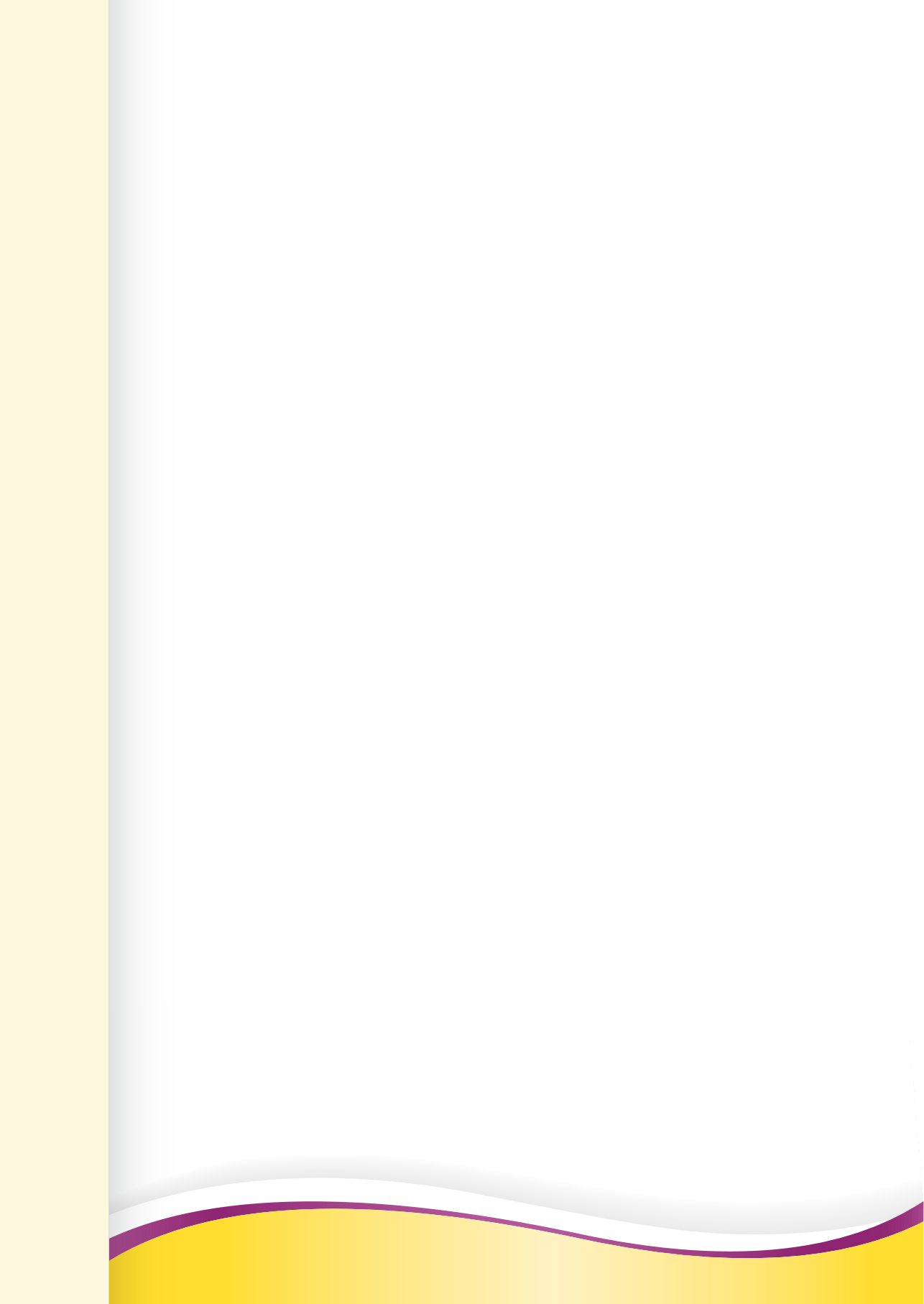
Kitabı Hazırlayanlar
Uzm. Dr. Nagehan Emiralioğlu
Prof. Dr. Ebru Yalçın
Prof. Dr. Deniz İnal İnce
Prof. Dr. Hasan Özen
Prof. Dr. Gülden Köksal
Prof. Dr. Uğur Özçelik

**Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve
Kistik Fibrozis Derneği**

www.kistikfibrozisturkiye.org

İÇİNDEKİLER

<i>Kistik Fibrozis (KF) Genetiği.....</i>	<i>5</i>
<i>Kistik Fibrozis Patogenezi.....</i>	<i>6</i>
<i>Kistik Fibroziste Klinik Bulgular</i>	<i>8</i>
<i>Kistik Fibroziste Tanı</i>	<i>10</i>
<i>Ter Testi</i>	<i>12</i>
<i>Kistik Fibroziste Yenidoğan Taraması</i>	<i>16</i>
<i>Kistik Fibroziste Solunum Yoluna Yönelik Tedaviler.....</i>	<i>19</i>
<i>Kistik Fibroziste Akut Akciğer Enfeksiyonu Ve Tedavisi.....</i>	<i>22</i>
<i>Kistik Fibroziste Kronik Solunum Yolu Enfeksiyonu Tedavisi.....</i>	<i>24</i>
<i>Kistik Fibroziste Göğüs Fizyoterapisi</i>	<i>26</i>
<i>Kistik Fibroziste Yeni Tedaviler.....</i>	<i>32</i>
<i>Kistik Fibroziste Sindirim Sistemi Tutulumu ve Beslenme</i>	<i>37</i>
<i>KF'e Bağlı Diyabeti Olan Bireylerin Beslenmesi</i>	<i>50</i>
<i>Kistik Fibrosizli Bireylerin Beslenmesindeki Hedefler</i>	<i>51</i>
<i>Kistik Fibroziste İzlem</i>	<i>52</i>
<i>Kistik Fibroziste Akciğer Transplantasyonu</i>	<i>55</i>
<i>Kistik Fibroziste Enfeksiyon Kontrolü ve Hijyen.....</i>	<i>58</i>
<i>Kistik Fibrosizde Aşılar.....</i>	<i>62</i>
<i>Kistik Fibroziste Kullanılan ilaçlar</i>	<i>63</i>

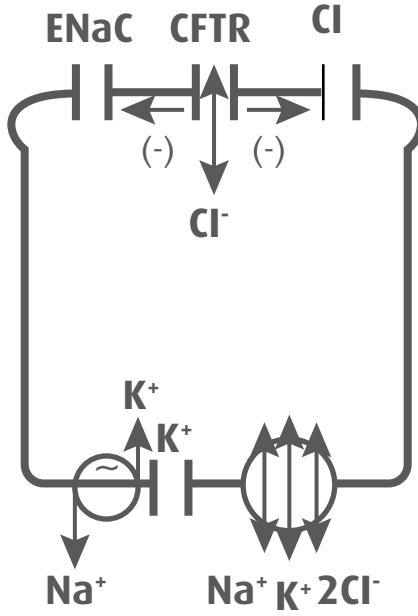


Kistik Fibrozis (KF) Genetiği

- KF genetik bir hastalıktır. Otozomal resesif olarak kalıtılır.
- En sık beyaz ırkta görölür ve beyaz ırkta görölme sıklığı 2.500-3.500 doğumda birdir. Siyah ve sarı ırkta daha az görölür.
- Beyaz ırkta 20 kişiden biri bu hastalık için taşıyıcıdır.
- Hastalığa neden olan gen 7. kromozomun uzun kolunda yer alır. 27 ekzon içeren bir gendir.
- Bu gen 1.408 amino asitlik bir protein salgılar. Bu proteinin adı “Kistik Fibrozis Transmembran Regölator Proteini”dir (KFTR).
- Günümüzde hastalık ile ilgili tanımlanmış 2.000 kadar mutasyon vardır.
- Hastalıkta en sık görölen mutasyon Del F508 mutasyonudur. Bu mutasyonun Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika’daki KF hastalarının kromozom allelelerindeki sıklığı %70-80’dir.
- Ölkemizdeki KF hastalarında Del F 508 mutasyonu %20-25 sıklıkta görölür.
- Ölkemizdeki KF’li hastalarda diğer mutasyonlar daha küçük oranlarda ve dağınıktır.

Kistik Fibrozis Patogenezi

- KFTR epitel hücrelerinin yüzeylerinde ATP ile aktive olan bir klor kanalı olarak görev yapar (Şekil 1).



Şekil 1. Apikal membran üzerinde bulunan KFTR.

- Salgı yapan epitel hücrelerinde bu klor kanalı etkin çalışmadığından, hücreden dışarı tuz atılımı bozulur. Bunu pasif olarak su atılımı izleyemediğinden, oluşan salgılar sudan ve tuzdan fakir, koyu ve yapışkan olur.

- Akciğerlerde bu salgılar bronş ve bronşiyolleri tıkar. Akciğerlerin havalanmasını bozar. Bu ortama bazı mikroorganizmalar kolayca yerleşir ve küçük yaşlardan itibaren sık akciğer enfeksiyonları görülür. Akciğer enfeksiyonları bronşiyolit, bronşit, pnömoni tablosunda görülebilir. Tekrarlayan enfeksiyonlar akciğerlerin bronş yapısında hasara neden olur ve sonunda bronşektazi ve akciğer dokusu içinde fibrozis gelişir.
- KF'li bireylerin akciğerlerine en sık yerleşen mikroorganizmalar küçük yaşlarda *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*; büyük yaşlarda *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Özellikle psödomonaslar akciğerlerde kronik kolonizasyona neden olur ve devam eden akciğer hasarının en önemli nedenidir.
- Sindirim sisteminde en çok pankreas bezi etkilenir. Koyu salgılar pankreasın kanallarında akamaz, kanalları tıkar. Pankreas salgıları normalde akmaları gereken duodenuma akamaz ve sindirim işine katılamaz. Salgılar pankreas dokusu içerisine sızarak, organa zarar verir. Giderek pankreas bezi hasar görür, hasarlı kısımlarda fibrozis oluşur ve organ salgı fonksiyonunu yitirir. Daha ileri dönemlerde insülin salgılayan adacık hücrelerinin de zarar görmesi ile organ endokrin fonksiyonlarını da yitirir ve diyabet ortaya çıkabilir.

Kistik Fibroziste Klinik Bulgular

KF’de klinik bulgular birçok yaş dönemine göre özellik gösterir. Yaşlara göre bu bulgular Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. KF’te yaş gruplarına göre görülebilen klinik bulgular



Doğum öncesi dönem



- Bağırsak perforasyonu
- Ultrasonografide hiperekojenik bağırsak



Yenidoğan dönemi



- Mekonyum ileus
- İntestinal atrezi
- Uzamış, direkt hiperbilirubinemi ile giden sarılık
- Abdominal ve skrotal kalsifikasyon
- Yenidoğanın hemorajik hastalığı



Bebeklik ve çocukluk dönemi



- Kronik öksürük
- Kronik-tekrarlayan hışıltı atakları
- Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları
- Bronşektazi
- Hemoptizi
- Tekrarlayan nazal polip
- Pansinüzit
- Parmaklarda çomaklaşma
- Kronik yağlı ishal ve kilo alamama
- Rektal prolapsus

- Abdominal distansiyon
- Kolestazis, safra taşı
- Akut pankreatit
- Siroz, portal hipertansiyon ve varis kanamaları
- Hipoproteinemi ve yaygın ödem
- Distal intestinal obstruksiyon sendromu
- Psödo Bartter sendromu (Hipokloremik hiponatremik metabolik alkaloz)
- Hemolitik anemi (Vitamin E eksikliğine bağlı)
- İdiyopatik intrakranial hipertansiyon (Vitamin A eksikliğine bağlı)
- Kserozis (Vitamin A eksikliğine bağlı)
- Cilt döküntüleri (esansiyel yağ asidi eksikliği ile)

● Adolesan ve erişkin dönemi

- Bronşektazi
- Atelektazi
- Kronik pansinüzit ve tekrarlayan nazal polipler
- Hemoptizi
- İdiyopatik tekrarlayan pankreatit
- Siroz, portal hipertansiyon ve varis kanamaları
- Gecikmiş puberte
- Azospermi, infertilite
- Vaskülitik cilt döküntüleri
- Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- Parmaklarda çomaklaşma

Kistik Fibroziste Tanı

- KF tanısı, KF düşündüren klinik bulguları olan bir çocukta, ya da KF tanısı almış kardeşi olan bir çocukta veya yeni doğan tarama testinde yüksek İmmün reaktif tripsinojen değerleri olan bir bebekte; ter testi ile terde yüksek klor değerleri saptanması veya her iki allelinde KF ile ilgili mutasyonun gösterilmesi veya nazal potansiyel farkı ölçüm testlerinin KF ile uyumlu olması ile konulur (Tablo 2).
- Aile öyküsü ve KF hastalığı ile uyumlu klinik bulguları olan bir bireyde, öncelikle terde klor ölçümleri yapılır. Terde klor değeri ≥ 60 mEq/L ise KF tanısı konulur. Bu testin en az iki kez yüksek olduğu gösterilmelidir. Ancak bazı daha hafif mutasyonları taşıyan KF'li bireylerde terde klor düzeyleri ara değerler olan 30-60 mEq/L değerlerde olabilir.
- Hastalığa ait tanımlanmış 2.000 kadar mutasyon vardır. Bazı merkezlerde sadece ülkemizde sık görülen mutasyonların paneli çalışılırken, bazı merkezlerde DNA dizi analizi ile daha ayrıntılı incelemeler yapılmaktadır. Ter testi yapılmadan tanı amacı ile mutasyon analizi ölçümlerinin yapılması tercih edilmez.
- Nazal potansiyel farkı ölçümleri KF tanısında kullanılan, genellikle burun mukozasında trans epitelyal potansiyel farkının ölçüldüğü testlerdir. Temel olarak KF'li hastalarda negatif bir potansiyel farkı saptanır. Daha sonra epitel üzerine uygulanan bazı ilaçlara yanıtlara bakılır. KF'li bireylerde sodyum emilimi üzerine etki eden topikal amilorid uygulamasına yanıt yüksek, klorsuz solüsyon ve

isoproterenole yanıt düşüktür. Çok az sayıda merkezde bulunan, genellikle ter testi ile tanı konulamayan hastaların tanısı ve araştırma amacı ile tercih edilen bir tanı yöntemidir.

Tablo 2. KF’te tanı

• Kistik fibrozis hastalığına ait klinik bulgular		• Ayrı günlerde yapılan iki ≥ 60 mEq/L ter testi sonucu
veya		veya
• Kistik fibrozis olan kardeş öyküsü	+	• Kistik fibrozise ait 2 mutasyonun gösterilmesi
veya		veya
• Yenidoğan tarama testi pozitifliği		• Kistik fibrozis ile uyumlu nazal potansiyel farkı ölçümü

Ter Testi

KF tanısını doğrulamak ya da dışlamak için ter testi altın standarttır.

- KF için yenidoğan tarama testi pozitif (yüksek immün reaktif tripsinojen değerleri-IRT) olan bebekler, KF'e yol açan bir ya da iki mutasyonun saptandığı bireyler ve KF düşündüren klinik bulguları olan her yaştaki bireylere ter testi yapılmalıdır.
- Pozitif yeni doğan tarama testi KF için kesin tanısal değildir ve mutlaka ter testi gibi tanısal bir test ile doğrulanmalıdır.
- Ter testi uygulaması kolay, hızla sonuç alınan bir testtir (Şekil 2).



Şekil 2. Ter testi uygulaması

- Genel olarak ter testi 2 haftadan büyük ve 3 kg'dan ağır bebeklerde yapılabilir. Daha küçük bebeklerde yeterli miktarda ter toplanamayabilir, ancak yapılma endikasyonu varsa yani KF düşündüren klinik bulgular ya da yenidoğan tarama testi pozitifliği varsa denenmelidir.
- Terde klor ölçümü için uygulanan ter testinde, yeterli miktarda ter toplanamaması testin geçersiz sayılmasına neden olur.
- Prematüre bebekler hayatın ilk 7-14 gününde yeterli terlemezler, bu nedenle ilk 2 haftada test başarılı olmayabilir. Zamanında doğan bebekler hayatın ilk gününden itibaren terleyebilirler
- İlk 48 saatin içindeki bebeklerde terde elektrolit düzeyleri yüksek olacağından, (sodyum >70 mmol/L) ter testinin yapılması gerekiyorsa 48 saatten sonra uygulanması önerilir.
- Ter testinin değerlendirilmesinde, yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlara neden olan durumlar göz önünde tutulmalıdır.
- Terde elektrolit düzeyleri dehidrate süt çocuklarında yüksek olabilir.
- Terde elektrolit düzeyleri kilosu düşük süt çocuklarında (boya göre ağırlık oranı $<75\%$) ve malnütrisyonu olan çocuklarda (kilosu <3 persentil, boy <10 persentil) yüksek olabilir.
- Sistemik 9 alfa fludrocortisone tedavisi alan ya da ödemi olan hastalarda terde elektrolit düzeyleri düşük olabilir.
- Antikonvülsan ilaçlardan Topiramate ter üretimini azaltabilir ve terde elektrolit düzeylerinin yanlış olarak yüksek ölçülmesine neden olabilir.
- Terin uyarıldığı bölgede aktif egzaması olan çocuklarda terde elektrolit düzeyleri yüksek çıkabilir ve testin lezyon olan bölgeden uygulanması önerilmez.

- Kan elektrolit değerleri stabil ise, testin uygulandığı bireyin diüretik kullanması veya intravenöz sıvı alması ter elektrolit düzeylerini etkilemeyeceğinden, test yapılabilir.
- Ter testi bu konuda deneyimli merkezlerde, deneyimli teknisyenler tarafından, önerilen niteliklere sahip aletler ile kurallara uyularak yapılmalıdır.
- Terde klor ölçümlerinde, direkt deri üzerinden az miktarda ter ile ölçüm yapan aletler standart sonuçları sağlayamadıklarından önerilmez.
- Toplanan terden klor ölçümleri tercih edilir. Bazı aletler klor yanı sıra diğer elektrolit değerlerini de içine alan iletkenlik (konduktivite) ölçer. Bunlarda kabul edilen sınırlar farklıdır. Konduktivite yöntemi ile sınırda veya yüksek çıkan sonuçlar mutlaka terde klor değerlerinin ölçülmesi ile tekrarlanmalıdır.
- Kullanılan ter testi yöntemine göre sonuçların nasıl değerlendirileceği Tablo 3. ve 4.te özetlenmiştir.
- Sınırdaki ter testi değeri çıkan bireyler normal olabileceği gibi, klasik olmayan KF grubunda da olabilirler. Bu bireylerin terde klor ölçümü tekrarlanmalıdır. İlgili laboratuvarlara ulaşma şansları varsa, bu bireylerde genotip değerlendirilmesi yapılmalı ve bu bireylerin KF konusunda deneyimli bir merkez tarafından görülmesi sağlanmalıdır.
- Ter testinde elde edilen klor değerleri yüksek ve sınırda ise, fenotip ve genotip arasında uyumsuz sonuçlar var ise ter testi tekrarlanmalıdır.
- KF tanısı için en az 2 ter testinde pozitif değerlere ihtiyaç vardır.

Tablo 3. Ter testinde klor ölçüldüğünde sonuçların değerlendirilmesi.

Yaş	Terde klor düzeyi (mmol/L)	Yorum
<6 ay	<30	Negatif test. Kistik fibrozis olasılığı çok düşük
<6 ay	30-60	Sınırdadır. Test tekrarı ve ileri inceleme gerekir
≥6 ay	<40	Negatif test Kistik fibrozis olasılığı çok düşük
≥6 ay	40-60	Sınırdadır. Test tekrarı ve ileri inceleme gerekir
Tüm yaşlar	≥60	Pozitif test. Kistik fibrozis tanısını destekler.

Tablo 4. Ter testinde konduktivite ölçüldüğünde sonuçların değerlendirilmesi.

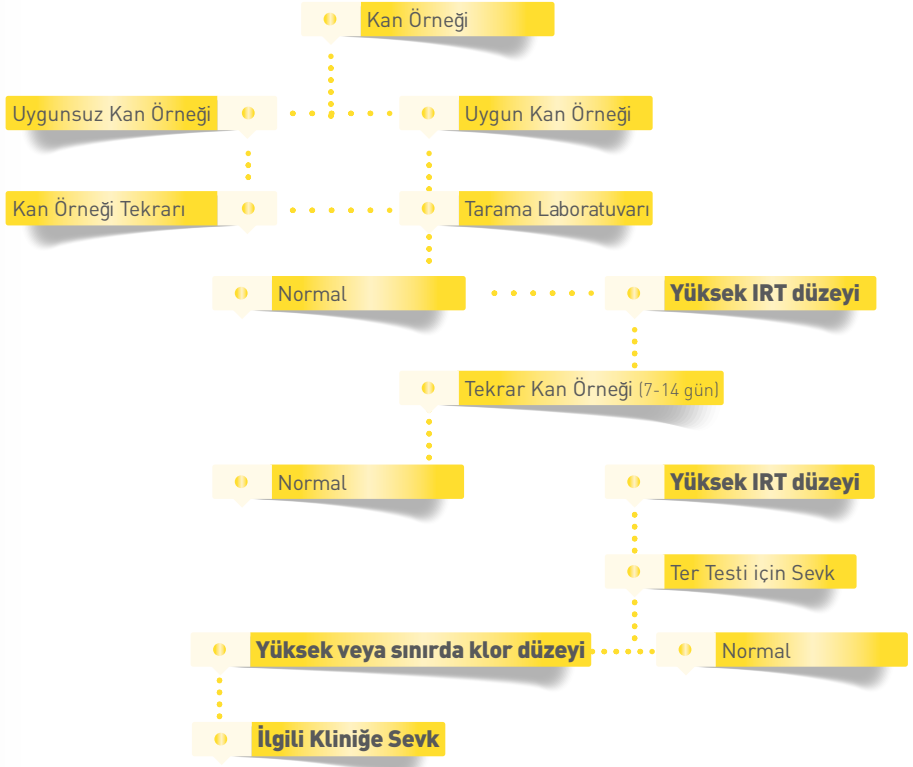
Terde konduktivite değeri	Yorum
0-50	Negatif test. Kistik fibrozis olasılığı çok düşük
50-90	Sınırdadır. Test tekrarı ve ileri inceleme gerekir
≥90	Pozitif test. Kistik fibrozis tanısını destekler.

Kistik Fibroziste Yenidoğan Taraması

- Yenidoğan tarama programlarının amacı, ciddi sağlık problemi olacak bebeklerin daha belirti ve bulguları çıkmadan, hiçbir Őikayeti yokken tanısının konulması ve tedavisinin başlanmasıdır.
- Ülkemizde, 1 Ocak 2015 tarihinden itibaren KF hastalığı da tarama programına alınmıştır.
- KF hastalığı yenidoğan döneminde klinik bulgu vermeyebilir, yenidoğan taraması programındaki amaç; KF’li hastaların tanısının çok erken dönemde konulması ve tedavilerinin çok erken dönemde başlanması sonucunda organ hasarlarının en aza indirilmesidir. Tarama programı yapılan ölkelerde bu sayede hastaların beslenme durumları iyileşmiş, akciğer fonksiyonları daha iyi seyretmiş, yaşam süreleri uzamış ve yaşam kaliteleri düzelmiştir.
- Yenidoğan tarama testi, bebek doğduktan sonraki ilk 48-72. saatte yapılmaktadır. Gutri kağıdına birkaç damla topuk kanı alınarak test yapılır.
- Yenidoğan tarama testi olarak dünyada değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bunların bazıları o toplumda en sık görölen mutasyon analizlerini de içermektedir. Ülkemizde hastaların büyük bir kısmında görölen bir KFTR mutasyonu olmadığı için, bu yöntem kullanılmamaktadır.
- KF hastalığında, pankreas kanallarının tıkanması, pankreas enzimlerinin kana karışmasına; bu durum da serumda immün reaktif tripsinojen (IRT) düzeyinin artışına neden olur. Ülkemizde

KF yenidoğan taramaları, topuk kanında IRT düzey analizi ile yapılmaktadır. Ülkemizdeki uygulamanın akış şeması Şekil 3'te yer almaktadır.

- Sağlıklı yenidoğanlarda, prematürelde, zor doğanlarda da bazen kanda IRT düzeyleri yüksek olabilir. Sağlıklı bebeklerde bu değer birkaç haftada normale dönerken, KF'li bebeklerde yükseklik devam eder. Bu nedenle ilk IRT değeri yüksek saptanan bebekler çağırılarak ikinci haftada ikinci bir test yapılır; devam eden IRT yüksekliği olan bebekler ilgili hastanelere ter testi yapılması için yönlendirilirler.
- KF tarama testi pozitifliği, KF riski olan yeni doğanları saptamak için kullanılır, bu yapılan bir tarama testidir "tanı koydurucu" bir test değildir. Tanı, şüphelenilen hastaların ter testi ve gerekirse diğer yöntemler ile araştırılması ile konulur.
- Ter testi yüksek çıkan bebeklere KF tanısı konur izlenirler. Ter testi ara değerde çıkan bebekler de KF merkezine yönlendirilmeli ve tanı ve klinik değerlendirme aşamaları bu kliniklerde devam edilmelidir. Ter testi normal çıkan ve hastalık bulguları olmayan bebeklerde ise KF tanısı düşünülmez.



Şekil 3. Ülkemizde uygulanan kistik fibrozis akış şeması

Kistik Fibroziste Solunum Yoluna Yönelik Tedaviler

- Balgamın çıkarılmasını kolaylaştırıcı (ekspektoranlar), antibiyotik tedavileri, göğüs fizyoterapisi olmak üzere 3 ana başlık altında incelenebilir.

Ekspektoran tedaviler

- Ekspektoran tedavilerdeki amaç KF'teki koyu kıvamlı, yapışkan balgamların daha kolay çıkarılmasını sağlamaktır. Bu sayede akciğer enfeksiyonlarının gelişimi önlenabilir, sayısı ve şiddeti azaltılabilir.
- Bu tedavilerin etkin olması için mutlaka göğüs fizyoterapisi de yapılması gereklidir.
- KF'te ağız yoluyla alınan hiçbir ekspektoran veya öksürük kesici ilacın etkinliği yoktur, kullanılmamalıdır.

Dornaz alfa (rhDNAse);

- KF'li hastaların akciğerlerinde kronik enfeksiyon nedeni ile devam eden inflamasyon sonucu ortamda toplanan lökositlerden ortaya çıkan ve balgamı daha da koyulaştıran DNA'yı parçalayarak, ekspektore edilebilir boyutlara getirir. Uzun yıllardır KF'li hastaların tedavisinde kullanılan etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş, ülkemizde bulunan ve geri ödeme kapsamında olan bir ilaçtır. Bu ilaç, her yaş grubundaki, her düzeydeki akciğer sorunu olan KF'li hastada güvenle kullanılabilir. Faydalı olabilmesi için uygulama sonrası fizyoterapi yöntemleri ile balgamın solunum yollarından atılması gerekir.

**Dornaz alfa, özellikleri ve uygulaması ile ilgili ayrıntılı bilgiyi, ilaçlar bölümünde bulabilirsiniz.*

- Birden fazla inhale ilaç kullanılacaksa uygulama düzeni; dornaz alfa, göğüs fizyoterapisi, inhale antibiyotik olmalıdır. Balgamlar solunum yollarından uzaklaştırıldıktan sonra verilen inhale antibiyotiklerin etkinliği daha yüksek olacaktır.

Hipertonik Salin (%7'lik NaCl);

- KF'te solunum yollarına su çekerek balgam sulandırıcı etkinliği olan, güvenli olarak kullanılan, ülkemizde de bulunan ancak şu anda geri ödeme kapsamında olmayan bir diğer ekspektoran nitelikte ilaçtır. Orta ve ağır derecede akciğer hastalığı olan 6 yaşından büyük hastalarda solunum fonksiyon testini (SFT) iyileştirmek ve enfeksiyon ataklarını azaltmak için kullanımı önerilmektedir.

**Hipertonik salin, özellikleri ve uygulaması ile ilgili ayrıntılı bilgiyi, ilaçlar bölümünde bulabilirsiniz.*

Mannitol tedavisi;

- Mannitol balgamın sıvı içeriğini artırmakta ve atılımını kolaylaştırarak hava yollarının temizlenmesine katkıda bulunmaktadır. Mannitol (Bronchitol®) kuru toz inhaler formu mevcuttur. Mannitol tedavisinin bronkospazm yan etkisinden dolayı tedaviden önce mutlaka BIDA testi olarak isimlendirilen Mannitol Tolerans testi yapılmalıdır. 18 yaş üzeri hastalarda endikasyonu mevcuttur. 6-18 yaş arası etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır. Tedavi FEV1 değeri %30-40 ın üzerinde olan hastalarda önerilmektedir. Mannitol tedavisi günde 2 defa 2x400 mg dozunda inhaler olarak uygulanmaktadır. Tedaviden 5-15 dakika öncesinde bronkodilatör kullanılması gerekmektedir.

BIDA testi (Mannitol Tolerans Testi):

- Hastanın bazal FEV1 ve Oksijen saturasyonuna (spO2) bakılmalıdır.
- Mannitol 40 mg inhale verildikten 60 saniye sonra spO2 bakılmalıdır.
- Mannitol 80 mg inhale verildikten 60 saniye sonra spO2 bakılmalıdır.
- Mannitol 120 mg verildikten 60 saniye sonra FEV1 ve spO2 bakılmalıdır.
- Mannitol 160 mg verildikten 60 saniye sonra FEV1 ve spO2 bakılmalıdır.
- 15 dakika sonra FEV1 bakılmalıdır.
- Yan etkileri: Hemoptizi, SFT de düşüklük, astım alevlenmesi, öksürük, wheezing, dispne, bronkospazm, baş ağrısı, boğazda irritasyon, kusma bildirilmiş yan etkilerdir.
- Mannitole bronşiyal hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir.
- Mannitol tedavisi, bronkodilatör tedavi ile, fizyoterapi, dornase alfa, pankreatik enzimler, sistemik steroidler, inhale steroidler ve inhale antibiyotiklerle birlikte kullanılabilir.
- Tedavinin verilme sırası:
 - Bronkodilatör uygulaması,
 - 5-15 dakika sonrasında inhale mannitol uygulaması,
 - Göğüs Fizyoterapisi
 - Dornase alfa
 - Inhale antibiyotik olarak uygulanmalıdır.
- Antibiyotik tedavileri ve göğüs fizyoterapisi konuları, ilgili alt başlıklar altında sonraki sayfalarda anlatılmıştır.

Kistik Fibroziste Akut Akciğer Enfeksiyonu Ve Tedavisi

- KF'li hastalarda akciğer enfeksiyonlarına eğilim vardır. Bu hastalarda kronik öksürük, balgam çıkarma, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, hemoptizi, nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi belirti ve bulgulara sık rastlanır.
- KF'te tekrarlayan akciğer enfeksiyonları önlenemez ya da iyi tedavi edilmezse bronşektazi ve solunum yetmezliğine neden olabilir.
- Özellikle yüksek ateş ile birlikte öksürüğün başlaması veya var olan öksürüğün artması, balgam miktarında artış ya da renginde-kıvamında değişiklik olması, kanlı balgam, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, nefes darlığı gibi belirti ve bulguların en az bir kaçının varlığında akut akciğer enfeksiyonu (akut alevlenme) akla gelmelidir.
- Muayene bulguları, akciğer grafisi bulguları, balgam kültürü, solunum fonksiyon testleri ve hekimin uygun gördüğü kan tetkikleri ile akut akciğer enfeksiyonu tanısı konulur.
- KF'te akciğere yerleşen, akciğer enfeksiyonuna sıklıkla yol açan mikroorganizmaların *P. aeruginosa* (Pa), *S. aureus* (Sa), *H. influenzae* (Hi) olduğundan söz etmiştik. Hangi bakterinin etken olduğunu ve hassas olan antibiyotikleri bilmek için hastalardan balgam veya öksürterek derin boğaz sürüntü kültürü alınmalıdır.
- KF'te akut akciğer enfeksiyonunda, enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın cinsine ve enfeksiyonun ağırlığına göre oral veya intravenöz (İ.V.) yol ile antibiyotik tedavisi yapılır. Tedavi süresi genellikle 10-14 gündür.

- Genellikle Sa ve Hi ile oluşan pnömonilerde oral ya da İ.V. yolla verilen tek antibiyotik tedavisi yeterli olmaktadır.
- KF'te akut akciğer enfeksiyonuna neden olan en önemli ve sorun oluşturan bakteri Pa'dır. Pa solunum yollarında ilk kez ürediğinde hastanın şikayeti olsun olmasın (akut akciğer enfeksiyonuna yol açmasını beklemeden) etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Bu yaklaşım Pa'nın solunum yollarında kronik kolonizasyonunu önleyecek, böylece akciğerlerdeki inflamasyon halinin akciğerlere vereceği hasar da önlenecektir.
- Pa erken eradikasyon tedavisi, hasta hafif semptomatik ya da asemptomatikse Tobramisin inhalasyon solüsyonu (TIS) ile (2X300 mg) 28 gün inhale olacak şekilde yapılır.
- Pa erken eradikasyon tedavisi, hastaneye yatacak kadar ağır pnömonisi olan hastalarda 14 gün süre ile İ.V yolla uygulanan iki anti-psödomonal antibiyotikle yapılmalıdır.
- Kronik Pa kolonizasyonu nedeniyle uzun süreli anti-psödomonal inhale antibiyotik tedavisi alan hastalarda akut alevlenme geliştiyse ve pnömonisi hastaneye yatırılmayacak kadar hafifse, kullanmakta olduğu inhale antibiyotiğin yanına psödomonasa etkin bir oral antibiyotiğin 2-3 hafta süre ile eklenmesi önerilebilir. Bu amaçla en sık kinolon grubu ilaçlar kullanılır.

**KF'de kullanılan antibiyotikler ve dozları ile ilgili bilgileri ilaçlar bölümünde bulabilirsiniz.*

Kistik Fibroziste Kronik Solunum Yolu Enfeksiyonu Tedavisi

- Kronik Pa kolonizasyonu son 6 ay içerisinde en az 1 aylık aralar ile alınan üç balgam veya sürüntü kültüründe Pa üremesi olması durumudur.
- Pa ile kronik kolonize olan hastalar düzenli olarak nebülize anti-psödomonal antibiyotikle tedavi edilmelidir. Bunda amaç Pa'yı yok etmek değil, mikrobiyal yükü azaltarak inflamasyonu baskılamak, akut alevlenme sayısını azaltmak, solunum fonksiyonlarını korumak ve bronşektazi gelişimini engellemektir.
- Kronik kolonizasyon tedavisi TIS veya nebülize kolistin ile yapılır.
 - TIS; 6 yaşın üzerindeki çocuklarda 2x300 mg jet nebülizatörle uygulanır, 28 gün verilir ardından 28 gün ilaç kesilir. Bu şekildeki uygulamaya 1 kür denir. Tedaviye en az 3 kür devam edilir.
 - Kolistin, 6 yaş altındaki çocuklarda dahil, her yaş grubunda kullanılabilir. Üreyen Pa karşı tobramisin direnci varsa tercih edilir. 1 ay-2 yaş arasındaki hastalara günde 2 defa 500.000-1 milyon ünite, 2 yaş üzerindeki hastalara günde 2 defa 1-2 milyon ünite ara vermeden jet nebülizatörle kullanılır. Bronkospazm etkisi olabileceğinden ilk doz hastanede verilmeli öncesinde solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır.
 - Aztreonam lizin, kuru toz tobramisin henüz ülkemizde olmayan inhalasyon yolu ile kullanılan diğer antibiyotiklerdir.

*TIS ve kolistin hakkında ayrıntılı bilgileri ilaçlar bölümünde bulabilirsiniz.

- Uzun süreli inhalasyon yolu ile kullanılan anti-psödomonal antibiyotikler lokal irritasyon yaparak ses değişikliği, öksürük gibi hafif yan etkilere neden olabilir. Nadiren ototoksik ve nefrotoksik sistemik yan etkileri görülür. Hastalar oluşabilecek yan etkiler açısından bilgilendirilmeli ve oluştuğunda doktora başvurmaları söylenmelidir.
- Kronik Pa kolonizasyonunda anti-inflamatuvar etkinliğinden faydalanmak amacıyla 6 aydan büyük hastalara oral azitromisin tedavisi de uzun süreli kullanılabilir. Bu amaçla kullanılacak oral azitromisin dozu haftada 3 gün: <15 kg için 10 mg/kg, 15-40 kg için 1x250 mg, >40 kg için ise 1x500 mg olmalıdır. Tedavi 6-12 ay boyunca sürdürülebilir.
- Kronik metisilin rezistan Sa (MRSA) kolonizasyonlarında dünyadaki KF tedavi rehberlerinde uzun süreli oral rifampisin ve fusidik asit kombinasyonu veya inhale vankomisin kullanılması önerilmektedir. Rifampisin önemli bir anti-tüberküloz ilaç olduğundan, direnç gelişiminin önlenmesi için ülkemizde MRSA tedavisinde öncelikli olmamalıdır. Akut MRSA alevlenmelerinde iv teikoplanin veya vankomisin 10-14 gün kullanılmalıdır. Bu tedavilere rağmen MRSA eradikasyonu sağlanamazsa ve MRSA ile ilişkili alevlenmeler devam ederse, yan etkilerine dikkat edilerek Linezolid oral yol ile kullanılabilir.

*KF'de kullanılan antibiyotikler ve dozları ile ilgili bilgileri ilaçlar bölümüne bulabilirsiniz.

Kistik Fibroziste Göğüs Fizyoterapisi

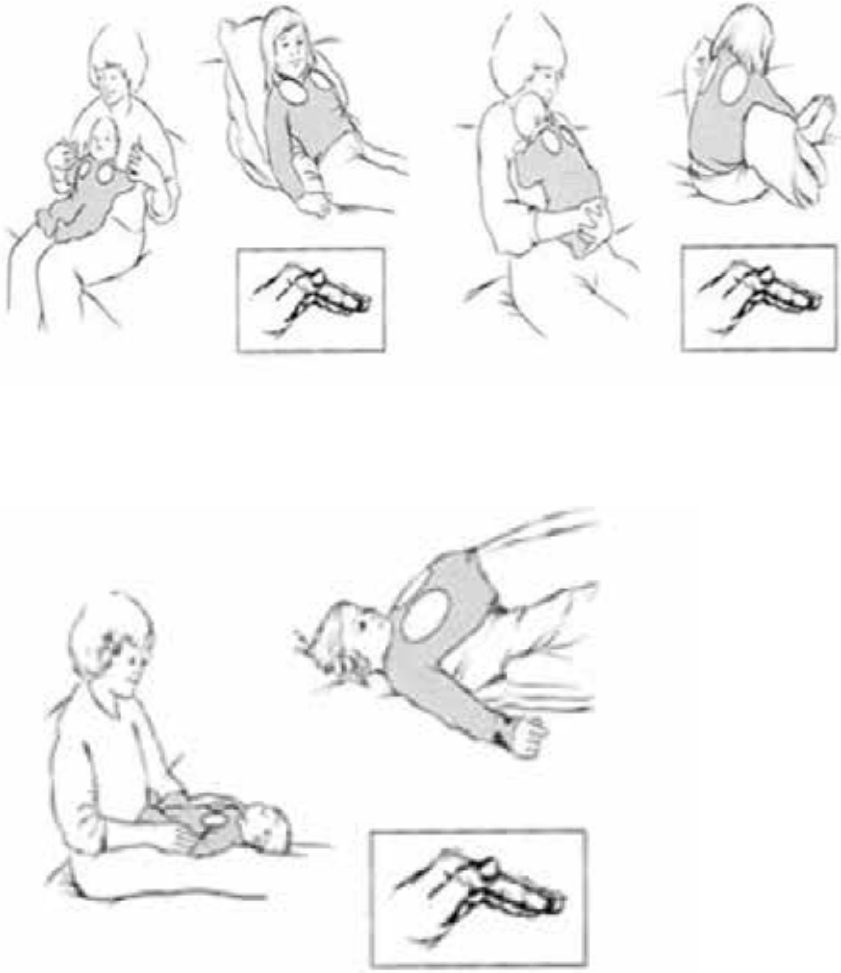
- Solunum yollarındaki koyu ve yapışkan sekresyonlar akciğerlerden fizyoterapi yardımıyla uzaklaştırılır. Bu tedavi ile akciğer enfeksiyonlarının, atelektazi ve bronşektazinin gelişimi önlenir, gelişmişse de daha ağır hale gelmesi engellenmiş olur. Solunum fonksiyonları korunur.
- KF'li hastalar ve aileleri göğüs fizyoterapisini günlük olağan işleri arasına yerleştirmelidir.
- Fizyoterapi inhalasyon ile verilen balgam söktürücü tedavi uygulamalarından yarım-bir saat sonra mutlaka yapılmalıdır. Böylece daha kolay çıkabilecek kıvama gelmiş balgam akciğerlerden uzaklaştırılır.
- Göğüs fizyoterapisi, yaşa ve hastaya göre değişebilen teknikler ve aletler kullanılarak, yenidoğan döneminden itibaren her yaş grubunda ömür boyu yapılmalıdır.
- Uzman fizyoterapistin önerdiği uygun tekniklerle göğüs fizyoterapisi uygulanmalı, solunum yolu enfeksiyonları varlığında fizyoterapi sayısı ve süresi artırılmalıdır.
- KF'te göğüs fizyoterapisi hastanın yaşına, yapabilirliğine ve akciğer hasarının durumuna göre farklı yöntemler kullanılarak yapılır.

- KF’te kullanılan havayolu temizleme teknikleri;
 - Postüral drenaj ve perküsyon
 - Aktif solunum teknikleri döngüsü
 - Otojenik drenaj
 - Pozitif ekspiratuar basınç (PEP)
 - Havayolunda ossilasyon yaratan aletler (Flutter®, Shaker®, Acapella® gibi).
 - Göğüs duvarında ossilasyon yaratan aletler (Vest® gibi).

Hangi yöntemin uygun olduğuna fizyoterapist hastaya göre karar verir; bir veya daha fazla yöntem birlikte kullanılabilir.

Postüral drenaj ve perküsyon;

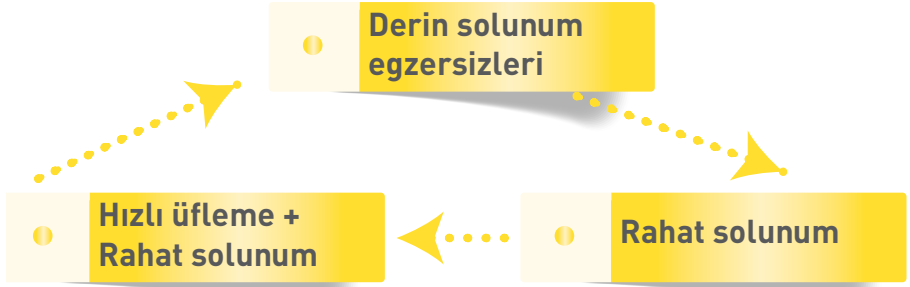
Balgamın akciğerin uç noktalarından merkezine doğru iletilmesi için uygulanır. Hasta yerçekiminin akciğerlerden balgam atılımına yardım ettiği bir pozisyona yerleştirilir. Bu sırada ebeveyn iki elini kullanarak göğüsün her yerine perküsyon uygular. Perküsyon bileğin ritmik öne ve arkaya bükülme hareketiyle, çukurlaştırılmış elleri kullanarak uygulanan küçük vurma hareketlerinden oluşur. Komutlardan anlamayan küçük bebekler için uygun bir tekniktir (Şekil 4).



Şekil 4. Akciğer bölgelerine postüral drenaj ve perküsyon uygulamaları

Aktif solunum teknikleri döngüsü;

Rahat solunum, derin solunum ve hızlı üflemeden oluşan döngüdür. Farklı pozisyonlarda uygulanabilir. 4 yaşından sonra bir yardımcıyla birlikte, 8 yaşından sonra da çocuk tarafından bağımsız bir şekilde uygulanabilir (Şekil 5).



Şekil 5. Aktif solunum teknikleri döngüsü uygulamaları

Otojenik drenaj;

Farklı akciğer volümlerinde yapılan solunum egzersizi ile ekspirasyonda mukus atılımını sağlayan tekniktir. Bu teknik ileri düzeyde kooperasyon ve kendi bedenini algılamayı gerektirdiğinden büyük yaştaki hastalar için uygundur.

Pozitif ekspiratuar basınç (PEP);

PEP terapisi solunum yollarındaki kollapsı önlemeyi ve kollateral ventilasyonu artırmayı amaçlar. Bu yöntem ile mukus atılımı artar, atelettaki gelişimi azalır. PEP aleti ile yapılır, ekspirasyon ortasında 10-20 cm-H₂O'luk basınca karşı çalışılır (Şekil 6).



Şekil 6. (a) PEP maskesi ve parçaları; (b) Eşik PEP cihazı

Havayolunda ossilasyon yaratan aletler (Flutter®, Shaker®, Acapella® gibi);

Ekspirasyon sırasında ossilasyon oluşturarak sekresyon atılımını artırmaya yönelik aletlerle yapılan nefes egzersizleridir. Çocuğun anlayabilirlik düzeyine, yaşına göre uygun alet belirlenir (Şekil 7).



Şekil.7. Solunum yollarında ossilasyon yaratan aletler; Flutter®, Shaker® ve Acapella®

Göğüs duvarında ossilasyon yaratan aletler;

Vest® uygulamasında yüksek hava akış hızı koparma kuvveti yaratarak, sekresyonların atılımı sağlanır. Sekresyon viskozitesini azaltır; ancak antibiyotik kullanma gereksinimini artırabilir. Oldukça pahalı bir sistemdir (Şekil 8). Yapılan çalışmalarda, diğer konvansiyonel fizyoterapi yöntemlerine üstünlüğü saptanmamıştır.



Şekil.8. Yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonları uygulaması

*Fizyoterapi konusunda daha ayrıntılı bilgi edinmek için Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği'nin, "Kistik Fibrozis Hastalığında Fizyoterapi-Rehabilitasyon Uygulamaları ve İnhalasyon Tedavisi" videosunu izleyebilirsiniz. Bkz: <http://www.kistikfibrozisturkiye.org>

Kistik Fibroziste Yeni Tedaviler

- Kistik fibrozis (KF) hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere yeni ilaç çalışmaları giderek artan sayıda devam etmektedir, bu sayede yeni tedaviler bulunmakta ve hastaların kullanımına sunulmaktadır.
- KF gibi diğer bütün hastalıkların tedavisi için kullanılacak ilaç çalışmalarının tamamlanması, etkinliğinin ve güvenilirliğinin kanıtlanarak piyasaya verilmesi için uzun yıllar gerekmektedir.
- Tüm faz çalışmalarında başarılı olan, etkin ve güvenilir olduğu pek çok merkez ve sayıdaki hastada kanıtlanan ilaç onay alır ve piyasaya sunulurken hastalarda kullanılır. Hiçbir ilaç ya da tedavi yöntemi bu aşamaları geçmeden onay alamaz ve tedavide kullanılamaz.
- KF tedavisindeki yenilikler şu başlıklar altında yoğunlaşmıştır;
 - Antibiyotik tedavisinde yenilikler
 - Mukolitik tedavilerde yenilikler
 - Klor kanal tedavisi ile ilgili ilaçlar
 - Gen Tedavisi
 - Kök Hücre Tedavisi

Antibiyotik tedavisindeki yenilikler

- Antibiyotik tedavilerindeki en büyük yenilik ve kolaylık nebulizatörle verilen sıvı formdaki antibiyotik ilaçların 'kuru toz' inhaler formlarının oluşturulmasıdır.

- Bu şekilde piyasaya verilen ilaçlar, 6 yaşın üzerindeki çocuklarda aracı tüp kullanılarak daha büyüklerde de direk ağızdan inhale edilerek kullanılırlar.
- Tobramisinin bu formu (kuru toz inhaler tobramisin-Podhaler®) ve kuru toz inhaler colistimethate ABD ve Avrupa'nın bazı ülkelerinde kullanılmaya başlanmıştır. Kullanım ve taşıma kolaylığı nedeniyle pek çok KF hastasının ilaç uyumu bu şekilde daha da artmıştır. Bu ilaçlar henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

Mukolitik tedavilerdeki yenilikler

- İn hale **Mannitol (Bronchitol®)** havayolları içerisine su çekerek mukusun sulanıp kolay çıkmasını sağlayan yeni geliştirilen kuru toz inhaler bir ilaçtır, ABD ve Avrupa'nın bazı ülkelerinde 18 yaş üzerindeki KF'li hastalarda kullanılmaktadır.
- İlacın solunum fonksiyon testleri ve akut alevlenmeleri azaltma konusunda dornase alfa kadar etkili olduğu bildirilmektedir.
- İn hale mannitol 18 yaş üzerindeki, FEV1 >%40 olan, tolerans testinde bronkospazm gelişmeyen hastalarda kullanılabilir. Kullanım öncesi inhale bronkodilatör kullanılması önerilir.

Klor kanal tedavisi ile ilgili ilaçlar

- Bu ilaçlar KF'te bozuk olan, çalışmayan klor kanallarını yeniden yapılandırarak ve/veya aktive ederek hücre dışına Cl ve su çıkışını sağlayan ilaçlardır.
- Bu ilaçlardan **Ivacaftor (Kalydeco®)** Ocak 2012'de FDA onayı almıştır; sadece G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ve R117H mutasyonuna sahip olan 6 yaşın üzerindeki KF'li hastalarda ağızdan alınmak suretiyle kullanılmaktadır.

- Bu mutasyonlara sahip bireylerde ivacaftorun ilacın solunum fonksiyon testlerinin düzelttiği, kilo alımını sağladığı ve akciğer enfeksiyonlarını azalttığı bilinmektedir ancak diğer mutasyonlara sahip bireylerde etkili olmadığı için kullanılmamaktadır.
- Yukarıda ismi yazılan bu mutasyonlar KF'e neden olan mutasyonların sadece %1-4'ünü oluşturmaktadır. Avrupa ve kuzey ABD'de ise KF'li hastalar sıklıkla dF508 mutasyonuna sahiptirler. Bu mutasyonda klor kanalının yapısı hasarlı olduğu için sadece Ivacaftor işe yaramamaktadır. **Orkambi®** (Lumacaftor 200 mg ve ivacaftor 125 mg kombinasyonu) kullanımının hastaların özellikle SFT'lerinde hafif derecede düzelmeye yol açtığı (%2.6-4), akut alevlenme sayısında %30 azalmaya neden olduğu saptanmıştır.
- Orkambi® (Lumacaftor 200 mg ve ivacaftor 125 mg), bu nedenlerle sadece dF508 homozigot mutasyona sahip, 12 yaşından büyük hastalarda oral yolla, 2 x 2 tb kullanılmasının uygun olduğu FDA tarafından onaylanmıştır.
- Orkambinin çok pahalı olması, sadece dF508 homozigot hastalarda kullanılması ve solunum fonksiyon testlerinde hafif derecede düzelmeye yol açması nedeniyle ivacaftor ve/veya lumacaftorün VX-661 gibi diğer kanal yapılandırıcı ajanlarla kombinasyon tedavileri çalışmaları sürdürülmektedir. Diğer mutasyonlarla ilgili tedavi çalışmaları da devam etmektedir.

Gen Tedavisi

- Gen tedavisi sağlıklı, çalışan genin hücrelere naklidir. KF hastalığının kökten çözümü için de sağlıklı genin hücrelere nakli gereklidir.
- KF'te gen tedavi çalışmaları 'İngiltere KF Gen Tedavi Birliği' tarafından yürütülmektedir.

- 2012’de başlayan çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü Faz IIb çalışma sonuçları 2015’de yayımlanmıştır.
- 12 yaş ve üzeri 130 hastada, her ay tekrarlanan dozda inhalasyonla 1 yıl boyunca ‘non-viral gene transfer systems using cationic liposome/DNA complexes’ vektör kullanılarak sağlam gen havayollarından nakledilmiştir.
- Bu tedavinin FEV1, LCI, CT görüntüleri, SFTs, yaşam kalite skorları, balgam/serum inflamatuvar belirteçleri üzerine etkileri araştırılmıştır.
- Çalışma sonucunda gen tedavisi alan grupta sadece FEV1’de hafif ama anlamlı bir artış saptanmış (%3.7), diğer parametrelerde anlamlı bir düzelmeye neden olmamıştır.

Kök Hücre Tedavisi

- Kök hücreler vücudumuzda dokuları ve organları oluşturan ana hücrelerdir, kordon kanı ve kemik iliğinde bulunurlar. Sınırsız bölünebilme, kendini yenileme, organ ve dokulara dönüşebilme yeteneğine sahiptirler bu nedenle de hastalık nedeniyle hasar gören organ ve dokuların yenilenmesinde kullanılabilirler.
- KF’te kök hücre tedavisi ile ilgili çalışmalara 2005 yılında başlanmıştır.
- Bu çalışmalarda, KF’li erişkin hastalardan kemik iliği kaynaklı kök hücreler toplanmış, laboratuvar ortamında havayolu epiteline dönüştürülmüş, bu hücrelere sağlıklı gen aktarımı yapılmış, normal klor salgılayabilen hücreler haline geldiği gösterilmiştir. Ancak, henüz daha bu çalışmalar laboratuvar ortamından hasta bedenine aktarılamamıştır. Bu hücrelerin kişinin kendisine kan yoluyla geri verilerek akciğerlere yerleştirilmesinin sağlanması ile ilgili çalışmalar, araştırmalar devam etmektedir.

- Yukarıda da anlatıldığı gibi, KF tedavisinde yeni ilaçların kullanımı ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Yeni ilaç ve yöntemlere ulaşıncaya kadar yapılması gereken akciğerlere yönelik temel tedavilerin uygun ve düzenli bir şekilde yapılması ve beslenmenin desteklenmesidir. Bu sayede KF’te ortalama yaşam süresi ve kalitesi giderek artmaktadır.

Kistik Fibroziste Sindirim Sistemi Tutulumu ve Beslenme

- KF'li hastaların çoğunda (%85) pankreas salgılarının (enzimlerinin) hastalık nedeni ile salınmaması veya kanallardaki tıkanıklıklar nedeni ile bağırsaklara akamaması sonucunda sindirim problemleri görülür. Karbonhidrat, protein ve yağ sindirimi sağlanamaz. Bu nedenle bol miktarda, cıvık-yagli, açık renkli, pis kokulu ve çok sayıda dışkılama olur, karın şişliği ve gaz oluşur, tedavi edilmezse, birey yeteri kadar kilo alamaz ve büyümede ve gelişmede gerilik olur.
- KF'li bebeklerin %10 kadarında mekonyum ileus görülür.
- KF'li bireylerin %10 kadarında rektal prolapsus görülür.
- KF'li bireylerde gastroözefageal reflü sıklıkla görülür.
- Karaciğer, hastalıkta etkilenen organlardandır. Safranin kanallarda akamamasına bağlı direkt hiperbilirubinemi bebeklik döneminde görülebilir. Adolesan dönemde siroz ve karaciğer yetmezliği gelişebilir.
- KF'li hastalarda; yağ ve protein emiliminde azalma, diğer besinlerin, vitaminlerin ve minerallerin de emiliminde azalma ile vücuda enerji ve gerekli maddelerin alınmasında azalma söz konusudur. Tekrarlayan ve kronik akciğer hastalığı nedeni ile ortaya çıkan iştahsızlık ve artan enerji tüketimi de enerji azlığına katkıda bulunur.
- Eksik ihtiyaçları yerine koymak için beslenme düzenlenmesi çok önemlidir. KF'li hastaların tıbbi beslenme tedavileri; hasta bireylerin yaş, boy, beden ölçümleri, klinik durumları (akciğer hastalığının

şiddeti, gastroözefageal reflü, diyabet gibi eşlik edebilecek diğer hastalıklar), fiziksel aktivite, yiyecek seçimleri, besin tüketebilme durumları, ailenin sosyo-ekonomik durumu, beslenme alışkanlıkları ve olanakları göz önüne alınarak uzman diyetisyen tarafından hazırlanmalıdır. KF'li hastalarda beslenme tedavisi basamakları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Kistik fibrozisli hastalarda beslenme tedavisi basamakları

Basamak	Hedef grup	Amaçlar
Normal günlük beslenme için	Tüm KF'li hastalar	• Beslenme eğitimi • Diyet danışmanlığı • Pankreas enzim tedavisinin düzenlenmesi • Vitamin, mineral, tuz desteklerinin düzenlenmesi
Önlem kılavuzluğu	Enerji dengesizliği riski taşıyan hastalar; • Sık solunum yolu enfeksiyonu geçirenler • Hızlı büyüme dönemleri • İdeal vücut ağırlığının yüzdesi >%90' olmakla birlikte kilo almayan / kaybeden hastalar	Hastaları; • Artan enerji gereksinimleri • Beslenmede alımın artırılması • Diyet kalori içeriğinin artırılması • Beslenme ile ilgili davranış değişiklikleri konularında eğitmek ve danışmanlık yapmak
Destekleyici müdahale	• Düşük kilo alımı hızına ve/ veya • İdeal vücut ağırlığının yüzdesi <%90' olan hastalar	• Yukarıdakilerin hepsi ve • İhtiyacı olduğunda oral kalori artırıcı destek ürünlerinin ve MCT'li özel formüllerin diyetle eklenmesi
İyileştirici tedavi	• İdeal vücut ağırlığının yüzdesi <%85 olan hastalar	• Yukarıdakilerin hepsi ve • Nazogastrik tüp veya gastrostomi yolu ile gece enteral destek verilmesi
Diriltici ve kuvvetli destek tedavi	• İdeal vücut ağırlığının yüzdesi <%75 olan hastalar	• Yukarıdakilerin hepsi ve • Sürekli enteral beslenme veya total parenteral beslenme desteği verilmesi

Enerji

- Yüksek enerji alımını sağlamak için doğal günlük besinlerin çocuğun beslenme alışkanlıklarına göre verilmesi gerekir. Bu besinler enerji değeri yüksek süt, yoğurt, sütlü tatlılar, unlu besinler (ekmek, pirinç, bisküvi vs), pekmez, bal, reçel gibidir.
- Krema, tam yağlı peynir/süt, tereyağı gibi yiyeceklerle alınan kalori artırılır.
- Ana ve ara öğünlerde kaloriyi artıracak ek ürünler (adapte süt ve devam sütleri, karbonhidrat ve protein ekleri) yeteri kadar kilo alamayan KF'li bireylerde doktor ve diyetisyenlerin önerileri doğrultusunda başlanmalıdır.
- KF hastalarının enerji gereksinimleri sağlıklı kişilere göre 1,5-2 kat artmıştır.

Proteinler

- Protein ihtiyacını karşılamak için hayvansal ve bitkisel kaynaklı proteinlerden faydalanılır.
- Günlük enerjinin proteinden gelen miktarı %15-20 olmalıdır.

Yağlar

- KF'li bireylerde pankreas yetmezliğine bağlı yağ emiliminde ve sindiriminde yetersizlikler vardır. Bunun sonucunda büyüme ve gelişme geriliği oluşmakta ve dışkıda yüksek oranda (%50) yağ atılımı görülmektedir.
- Yağlar, KF'li bireylere enerji sağlanması için, esansiyel yağ asidi eksikliğini önlemek ve yağda eriyen A,D,E,K vitaminlerinin emilmesi için de çok gereklidirler.

- Pankreas yetmezliği olan KF'li bireylerin pankreatik enzim tedavisine gereksinimleri vardır. Enzim tedavisi ile yağ emilimi %85-90'lara ulaştırılmaya çalışılır.
- Günlük alınan enerjinin %35-40'ı yağlardan gelmelidir. Yağ emilimleri yetersiz diyerek hastalara düşük yağlı ürünler (yağsız/yağı azaltılmış süt, yoğurt, peynir gibi) nerilmemelidir.
- Orta zincirli yağ asitleri (MCT) bağırsaktan emilmeleri için safra asitlerine (yağların sindirimi ve emilmesi için ortamda bulunmaları gereklidir) gereksinim duymazlar ve uzun zincirli yağ asitlerine göre daha kolay ve hızlı emilirler. Bu nedenle; KF'li hastaların günlük beslenmesinde, özellikle ağırlık kazanımında sorun olanlara, MCT desteği de önerilmektedir. Orta zincirli yağ asitlerini içeren besinler; hindistan cevizi yağı ve bu yağları içeren tedavi edici hazır özel formül stlerdir. MCT desteği yapılırken günlük enerjinin %7-10'u kadarı mutlaka elzem yağ asitlerinden (uzun zincirli) sağlanmalıdır.
- Omega 3 yağ asitleri (linoleik ve alfa-linolenik asit) vücut için gerekli olan uzun zincirli yağ türlerinden biridir. Vücudumuzda sentezlenemezler, dışarıdan bazı besinlerle alınması gerekmektedir. Omega 3 yağlarından en zengin kaynak anne sütü ve balık yağıdır. Diğer kaynakları ise; kanola yağı, ceviz ve ceviz yağı, keten tohumu, keten tohumu yağı, soya yağı, az miktarda yumurta ve etlerdir. Vücut bağışıklık sisteminin güçlenmesi, büyüme ve gelişme için gereklidirler. Rutin destek önerilmemekle birlikte besinlerle yeteri kadar alınmadığında eklenebilirler.

Karbonhidratlar

- Karbonhidratlar vücudun enerji ihtiyaına katkıda bulunurlar. Günlük besinlerle basit karbonhidratların (ay şekeri, şekerleme vs. gibi) fazla alınmasıyla birlikte bireylerde karbondioksit gazı çıkışında

artış ve akciğer hastalığı olanlarda solunum güçlüğü gözlenebilir. Bu yüzden diyetle karbonhidrat miktarına dikkat edilmelidir.

- KF'li bireylerin enerjisinin %40-50'sinin karbonhidratlardan gelmesi önerilir.
- Karbonhidrat kaynağı olarak daha çok ekmek, pirinç, makarna, kurubaklagiller, patates gibi nişastalı kompleks karbonhidrat kaynaklarından yararlanılmalıdır.
- Çocuk beslenmesinde özellikle kullanılan çay şekeri, çikolata, aromalı şekerler gibi besinler diyet uzmanının denetiminde tüketilmelidir. Alınan çay şekeri (sukroz) miktarı enerjinin %10'unu geçmemelidir.

Vitaminler

- KF'li hastaların pankreaslarında yetersizlik olduğu için, emilimleri için ortamda yağ bulunması koşulu olan vitaminlerin (A, D, E ve K vitaminleri) düzeylerinde yetersizlik oluşabilir ve ek olarak verilmeleri gerekebilir.
- Özellikle taze sebze ve meyveler vitamin açısından iyi kaynaklardır. Ayrıca tahıllar, süt ve süt ürünleri, et ve et grubu çeşitli vitaminler mineraller açısından kaynak oluşturmaktadırlar.
- KF'li hastaların vitamin gereksinimlerinin karşılanmasında pankreas yetmezliği düzeyi ve kan vitamin düzeylerine göre ek vitamin destekleri yapılmalıdır (Tablo 6).

Tablo 6. Kistik fibrozisli bireylerde vitamin desteği*

Yağda çözünen vitaminler	Desteğe ihtiyaç olan KF'li hasta	Başlangıç dozu
A vitamini	Pankreas yetmezliği olan hasta	1.500-10.000 IU/gün
D vitamini	Pankreas yetmezliği olan hasta	400-800 IU/gün
E vitamini	Tüm KF'li hastalar	10-15 IU/kg/gün
K vitamini	Pankreas yetmezliği olan veya kolestazisi olan hastalar	1 mg/gün-1 mg/hafta
Suda çözünen		
B 12	Emiliminin yetersizliğine neden olan hastalığı olanlar, bağırsak ameliyatı geçirenler	100 µg/ay
Diğer suda çözünen vitaminler	Diyette alımı yeterli ise destek gerekmez	

*Verilen dozlar başlangıç dozları olup gerektiğinde doz artırılır. Vitamin başlandıktan 3-4 ay sonra serum düzeylerine (vitamin K için PTZ/INR) bakılarak gerekli ayarlamalar yapılır. İzlemede vitamin düzeylerine yılda bir kez bakmak yeterlidir.

Mineraller

KF'li hastalarda uzun süreli enfeksiyonlar, günlük besinlerle yetersiz alım, sindirim sistemindeki kayıplar gibi nedenler ile demir yetersizliği görülebilir. Kırmızı et ve organ etleri demirin en iyi kaynağı olup, pekmez, koyu yeşil yapraklı sebzeler de iyi kaynak olarak tüketilmelidir. Özellikle büyüme çağındaki çocuklarda tat ve lezzette önemli rol oynayan çinko birçok enzimin de yapısında bulunur. KF'li hastalarda serum çinko düzeylerinde azalma olduğu bilinmektedir. Çinko düzeylerindeki yetersizlik hastalarda büyümede gerilik, enfeksiyon sayısında artış olmasına neden olmaktadır.

- Çinko yiyeceklerimizin çoğunda bulunur ancak hayvansal yiyeceklerdeki çinkonun emilimi genellikle bitkisel kaynaklardan

daha iyidir. Et, peynir, bulgur, buğday, ceviz, badem, mantar çinko açısından iyi kaynaklardır.

- Birçok besin çeşitli mineraller açısından iyi kaynaktır. Özellikle büyüme çağındaki çocuklar için süt ve süt ürünleri kalsiyum; et, yumurta, tavuk, balık gibi ürünler demir açısından iyi kaynak sağlamaktadır.

Probiyotikler ve Prebiyotikler

- Probiyotikler sağlığı korumada ve bazı hastalıkları önlemede rolü olan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotikler, zararlı bakterilerin bağırsaklara geçişini engelleyerek bağırsaktaki mikrobiyal dengeyi sağlar.
- KF'li bireylerde antibiyotik kullanımının fazla olması nedeni ile; bağırsak ortamında (florasında) denge bozulmakta ve sık, yumuşak kıvamlı dışkı görülmektedir. Ayrıca bağırsaklarında enfeksiyonlar da gelişebilmektedir.
- Sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında KF hastalarında bağırsak mikrobiyotası nitelik ve nicelik olarak değişmiştir.

Bu nedenlerle, probiyotikler ve prebiyotikler bağırsak mikrobiyotasının inflamatuvar ve immün yanıtlarının düzenlenmesi amacı ile KF'li bireylerde kullanılabilir. Yoğurt, kefir ve bazı devam sütlerinde probiyotikler mevcuttur.

Tuz desteği

- KF'li bireylerde, özellikle sıcak havalarda ve egzersiz sırasında, terden aşırı miktarda tuz kaybı (klor ve sodyum elektrolitlerinin kaybı) görülebilir. Hipokloremik metabolik alkaloz tablosu oluşur.
- Elektrolit düzeylerinin düşmesi aşırı halsizlik, gözlerde çökme,

bebeklerde bingıldakta çökme, kusma, iştahsızlık, tansiyonda düşme şeklinde kendini gösterir. Bu düşme daha da arttığında ölüm riski oluşur. Kan tuzlarında azalma bulguları gösteren hastaların acilen bir hastaneye başvurmaları gereklidir.

- Kişiye, mevsime ve aktiviteye göre değişmekle birlikte günlük alınması önerilen tuz miktarı; 0-6 ay arasında 0,5 gram; 6-12 ay arası 1 gram; 1-5 yaş arası 2 gram ve daha büyüklerde 3-5 gramdır. Sıcak mevsimlerde ve gereksinimin arttığı durumlarda daha yüksek dozlara gerek olabilir.
- Kan tuzlarında aşırı düşmenin olduğu acil durumlarda kan elektrolit düzeylerine göre İ.V. sıvı ve elektrolit tedavisi yapılmalıdır. Total vücut sodyum yetersizliğinin en kolay göstergelerinden biri idrarda Na konsantrasyonunun <10 mEq/L olmasıdır.

Pankreas enzim tedavisi

- KF ile doğan bebeklerin %85-90'ında pankreastan yeterli enzim ve bikarbonat salgılanamamaktadır.
- Pankreas yetmezliği olan hastalarda standart dozda pankreas enzimlerini içeren ilaçların her beslenmede önerilen dozda ve şekilde besinler ile beraber alınması gerekir.
- Pankreas enzimi içeren ticari ilaçların aynı isme sahip oldukları halde değişik dozda enzim içeren formları vardır. Bu nedenle ilaçların alınması sırasında bu enzim dozlarına dikkat edilmelidir (Örneğin; Kreon® 10.000; Kreon® 25.000 gibi)
- Jenerik isimler yerine bu amaçla kullanıldığı ve etkin olduğu gösterilmiş ticari ilaçlar isimleriyle yazılarak kullanılmalıdır.
- Pankreas enzim eksikliği olan bebeklerin anne sütü veya mama alırken de pankreas enzim tedavisi almaları gerekir.

- Pankreas enzim tedavisi için mide asidinden korunan küçük topçuklar halindeki pankreas enzimleri içeren ticari ilaçlar tercih edilir.
- Başlangıç enzim dozu bebeklerde her beslenme (anne sütü veya 120 ml mama) öncesi 2.000 ünite lipazdır. Bebeğin gereksinimine göre bu doz ayarlanır.
- Dört yaşından küçüklerde 1.000 U lipaz/kg/öğün, 4 yaşından büyüklerde ise 500 U lipaz/kg/öğün ile başlanabilir ve yanıtı göre doz ayarlanır. Günlük doz 10.000 U lipaz/kg'ı aşmamalıdır.
- Enzim dozu öğünün yağ içeriğine göre de ayarlanabilir; ortalama 1.800 U lipaz/gram yağ/gün şeklinde verilebilir. Yağa göre doz ayarlamasında 4.000 U lipaz/gram yağ/gün aşılmamalıdır.
- Pankreas enzim tedavisi hemen yemek ile beraber verilir. Uzun süren beslenmelerde ve tüple (enteral) beslenme durumunda bir kısmı hemen yemek başlangıcında bir kısmı yemek sırasında verilebilir.
- Enzim içeren kapsüller çiğnenmemelidir. Topçuklar ezilmemelidir. Kapsül yutulamıyorsa içeriği (küçük topçuklar) çok az meyve suyu veya su ile karıştırılıp yutturulmalıdır.
- Enzimin, sadece basit karbonhidratların (meyve suyu, şekerlemeler, meyve, vb) alınacağı öğünlerde verilmesine gerek yoktur.
- Orta zincirli yağ asidi alan hastalar da mutlaka enzim tedavisi almalıdırlar.
- Uygulama sonrası ağızda enzim granüllerin kalıp kalmadığına bakmak gerekir. Kalan enzim parçaları ağızda ülserlere neden olabilir.

- Hastanın kilo alması ve dışkı sayısına göre enzim tedavisi artırılabilir.
- Üst doza ulaşıldığı halde yeterli yarar sağlanamıyorsa bunun bir nedeni azalmış bikarbonat salgılanmasına bağlı olarak bağırsak asit miktarının artması olabilir. Asitten korunmalı enzim topçukları, asit nedeni ile etkilerini kaybedebilirler. Bu hastalara gerekirse asit azaltıcı ilaçlar başlanabilir. Yağ emilimi öncesi safra asitleri yağları sıvı içerisinde parçacıklara ayırır ve emilim işlevi için bir hazırlık oluşturur. Karaciğer hastalığı nedeni ile safra asitlerinin yeterli oranda bağırsağa akmaması da yeterli emilimin olmamasına neden olabilir. Bu durumda da yeterli sindirim görülmeyebilir. Böyle hastalarda tedaviye eklenen “ursodeoksikolik asit” içeren ilaçlar safra akımı ve bikarbonat salgısını düzeltebilir ve bu durumda pankreas enzimleri daha etkin görevlerini yaparak, sindirimi düzenlerler.

Yeterli dozda enzim verilmediğinin kanıtları;

- ✓ Kokulu, çok miktarda yağlı kakanın devamı
- ✓ Kilo alamama veya kilo kaybetme
- ✓ Karın ağrısı
- ✓ Kötü kokulu gaz çıkartma
- ✓ Açlık hissidir.

Yeterli dozda enzim alınmasına rağmen kilo alımı iyi değilse buna neden olabilecek diğer hastalıklar da araştırılmalıdır.

Anne sütü ve kistik fibrozis

- Anne sütü tek başına yeterli ağırlık kazanımı sağladığında, çocuğa verilmesi gereken en önemli, tek ve en besleyici besindir.

- İlk 4-6 ay yalnız başına genellikle yeterlidir. Tüm annelere en az 12 ay emzirmeleri önerilir.
- Ağır beslenme yetersizliği ve emilim bozukluğu gelişmiş vakalarda anne sütü yetersiz kalabilir. Bu durumda bebek tamamlayıcı besin alabilecek yaştan küçükse (<4-6 ay) mamalar ile, büyükse yaşına uygun besinler ve devam sütleriyle desteklenmelidir.
- Yetersizlik durumlarında ağırlık kazanımında azalma, kan proteinlerinin düşüklüğü nedeni ile ödem, kansızlık gelişebilir.
- Anne sütü verilirken de enzim tedavisi gereklidir.

KF'li bireylerde beslenme desteği

- Ağızdan beslenmede sorun olan (az besin tüketimi, kötü beslenme, yetersiz protein-enerji alımı) hastalarda, enfeksiyon sıklığının azaltılmasında, hastanın kilo alımı ile yaşlarına göre büyüme ve gelişmesinin çok geri kaldığı durumlarda destek sağlanmalıdır. Bu destek öncelikle günlük beslenme programı yanında verilecek özel olarak hazırlanmış beslenme destek ürünleri ile sağlanır.
- **Beslenmede destek ürünleri ve kullanımları:** KF hastaları veya gereksinimi olan diğer hastalarda günlük alınan kalori miktarını artırmaya yardım etmek amacıyla hazırlanmış, yüksek kalori içeren (1-1,5 kkal/ml) hazır özellikli destekleyici ticari ürünler bulunmaktadır. Doktor veya diyetisyen tarafından gerekli görüldüğünde bu ürünler önerilir. Bu ürünleri alırken unutulmaması gereken nokta bunların sadece destek amaçlı oldukları ve asıl yemeğin yerine geçmeyecekleridir.

Enteral beslenme

- KF'li hastalarda beslenme durumunu düzeltebilecek değişik beslenme yollarından biri de enteral beslenme desteğidir. Diyetinin

düzenlenmesi, ağızdan verilen destek ürünlerinin başlanmasına karşın bu ürünleri çeşitli nedenlerle istenilen miktarda tüketemeyen ve yeterli ağırlık kazanımı olmayan hastalarda uygulanan bir yöntemdir. Kısa süreli destek için burun veya ağız yoluyla mideye yerleştirilen tüpler (nazogastrik, orogastrik tüpler) kullanılırken daha uzun süre enteral beslenmesi gereken kişilerde gastrostomi tüpleri tercih edilir.

- Enteral beslenmeye karar verildikten sonra günlük verilmesi planlanan enerjinin ve diğer gerekli besinlerin önemli bir miktarı gastrostomi yoluyla verilebilir. Tüple beslenirken de KF'li bireyin ağızdan beslenmeye devam etmesinde bir sakınca yoktur. Enteral beslenme ile daha çok uykuda geçen sürede, planlanan miktar verilir (KF'li bireylerin gece enerji harcaması diğer bireylere oranla daha yüksektir). Bu amaçla genellikle kalorik yoğunluğu yüksek (1,0-1,5 kkal/ml) özel destek ürünleri tercih edilir. İnfüzyona başlarken ve ortada ya da sonda enzim tedavisi verilmelidir.

KF'e bağlı diyabeti olan bireylerin beslenmesi

- KF'li hastalarda ilerleyen dönemlerde şeker hastalığı (diyabet) görülebilmektedir.
- KF'e bağlı diyabetin oluşmasının temel nedenleri arasında pankreasta oluşan hasar sonucunda, pankreasta salgılanan ve şekerin hücre içine girmesini sağlayan insülin hormonu miktarında azalma bulunmaktadır.
- Diyabet yavaş gelişir, dışarıdan kan şekerini düşürmek için insülin kullanmayı gerektirir.
- Bu hastalar kesinlikle basit şeker (çay şekeri ve çay şekeriyle yapılan ürünler) tüketmemelidirler.
- Bunların yerine ekmek, pirinç, makarna, patates gibi kompleks karbonhidrat kaynakları tercih edilmelidir.
- Günde 6 öğün beslenilmesi uygundur, Bu beslenme üç ana öğün, üç ara öğün şeklinde düzenlenmelidir. 0-1 yaş bebeklerin günde, 3 saat ara ile 8 kez beslenmeleri gerekmektedir.
- Diyabetli KF'li bireylerin düzenli olarak diyet ve kan şekeri izlemi yapılmalıdır.
- Endokrinolog tarafından önerilen dozlarda insülin tedavileri de birlikte uygulanmalıdır.

Kistik Fibrosizli Bireylerin Beslenmesindeki Hedefler

- KF'li bireylerde vücut kitle indeksi (BMI) ile akciğer fonksiyonları arasında kuvvetli bir ilişki vardır. BMI persentil değeri >50 olanlarda solunum fonksiyonları en iyi düzeyde olmaktadır. Bu nedenle de KF'li bireylerin beslenme durumuna çok özen gösterilmelidir.
- İki yaş altı çocuklarda boya göre ağırlık (BGA) kullanılması, 2 yaşın üzerindeki çocuklarda BMI kullanılması önerilir. İdeal ölçütler; 2 yaş altındaki çocuklarda BGA'nın >50 persentil, 2-20 yaş arasında ise BMI>50 persentil, erişkinler için ise kadınlarda >22, erkeklerde >23 BMI değerlerinde olmasıdır.

Kistik Fibroziste İzlem

- KF'li bebek ve çocuklara tanı konulduğunda aileye kistik fibrozis hastalığı konusunda onların anlayabileceği şekilde ayrıntılı bilgi verilmeli ve yakın izlemin önemi anlatılmalıdır. Bu ilk görüşmede ailelere, aileler için hazırlanmış dökümanlar (broşür, kitap, CD gibi) ve her zaman için rahatlıkla ulaşabilecekleri telefon numaraları verilir.
- Hastaların tanı aldıktan sonra hayatın ilk 6 ayında ayda bir izlenmesi; 6 ay-1 yaş arası 1-2 ayda bir izlenmesi; 1 yaşından sonra 3 ayda bir izlenmesi önerilmektedir.
- Her kontrolde antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy, iki yaşına kadar baş çevresi bakılması, BGA ve BMI hesaplanması, klinik değerlendirme, yapabilenler için solunum fonksiyon testleri, nabız oksimetre ile oksijen saturasyonu ölçümü uygulanmalıdır.
- KF'de en çok etkilenen ve prognozu belirleyen solunum sisteminin değerlendirilmesi çok önemlidir. Solunum sistemine yönelik yakınmalar (öksürük, balgam, nefes darlığı, efor kapasitesi), öykü (bir önceki kontrolden beri geçirdiği enfeksiyon atakları, hastaneye yatma ihtiyacı olup olmadığı, aldığı tedaviler) sorgulanmalıdır. Fizik muayene bulguları değerlendirilmeli ve öncekiler ile karşılaştırılmalıdır. Oksijen düzeyi ve yaşı uygun olan hastalarda solunum fonksiyon testleri yapılmalı ve öncekiler ile karşılaştırılmalıdır. Solunum sisteminin tüm değerlendirilmeleri sonucunda gereksinim düzeyine göre tedaviler yeniden düzenlenir.

- Solunum fonksiyonlarında beklenmedik düşme olduğunda hastaların pulmoner alevlenme açısından değerlendirilmesi; Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) açısından cilt testi, Ig E düzeyi, aspergillus spesifik Ig E düzeyine bakılması; tüberküloz dışı mikobakteriler açısından incelenmesi önerilir. Kontrol altında olmayan diyabetik hastalarda SFT’de bozulma gözlenir.
- Solunum yolu kültürleri her kontrolde alınmalıdır. Balgam çıkartamayan küçük çocuklardan, derin boğaz sürüntü örnekleri alınabilir. Balgam çıkartamayan bebek ve çocuklarda hipertonik serum ile uyarılmış balgam örnekleri de alınabilir.
- Akciğer grafisi ve akciğer tomografisi bazı KF merkezlerinde belli aralıklarla uygulanmakla birlikte; hastaların semptomu olduğunda çekilmeleri önerilmektedir.
- İnhalasyon ilaç ve nebulizatör kullanan hastalarda uygulama teknikleri ve tedavi uyumu kontrol edilmelidir.
- Her kontrolde sindirim sistemine yönelik olarak; gastrointestinal tutulumu ve malabsorpsiyon varlığını klinik olarak değerlendirip, gereksinim durumuna göre ana ve ara öğünlerde alınacak enzim düzeylerinin gözden geçirilmesi ve düzenlenmesi; beslenmesinin değerlendirilmesi önemlidir. Fekal elastaz, tanıanında ve başlangıçta; pankreatik yetmezliği olmayanlarda pankreatik yetmezlik gelişimi açısından en az yılda bir defa bakılmalıdır. Hastanın almakta olduğu vitamin ve tuz destekleri kontrol edilmelidir.
- Tam kan sayımı, biyokimya, Vitamin A,D,E,K düzeyleri, kanama diyatezi testleri yıllık olarak kontrol edilmelidir.
- Karaciğer hastalığının izleminde yılda bir abdominal ultrasonografi yapılması önerilmektedir

- Her kontrolde KF'li bireyin semptom ve fizik muayene bulgularına göre sistemlere ait komplikasyonlar görüldüğünde gerekli uzmanlık alanları (Gastroenteroloji, K.B.B, Çocuk Cerrahisi, Endokrinoloji, Kardiyoloji ve Göğüs Kalp Damar Cerrahisi, Psikiyatri gibi) tarafından görülmeleri sağlanmalıdır. Psikososyal sorunlar özellikle ergenlik ve genç erişkinlik dönemlerinde sık görülmektedir ve KF'li bireylerin tedaviye uyumlarını ciddi olarak olumsuz yönde etkilemektedir. Aile ve KF'li bireyin psikolojik ve sosyal yönden değerlendirilmesi ve gerektiğinde psikiyatri ve sosyal hizmetler bölümlerinden destek alınması düşünülmelidir.
- Endokrinolojik değerlendirmede; 10 yaşından itibaren diyabet açısından oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılması, HbA1C ölçümü; osteoporoz açısından DEXA ile Kemik Mineral Dansitesi ölçümü önerilmektedir
- Çocukların aşı takvimleri izlenmelidir. Rutin aşılamalarına ek olarak 6. aydan itibaren aile halkı ile birlikte influenza aşısı uygulanması önerilir.
- İlaçlara ve tedavilere uyumun her kontrolde sorgulanması gerekir.
- Enfeksiyon kontrol eğitimi ilk tanıda verilmeli ve kontrollerde gerektiğinde yinelenmelidir.
- KF'li bireyler günlük egzersiz ve spor yapmaları için teşvik edilmelidir; ancak bu uygulamaların sıcak ortamlarda yapılmamasına dikkat edilmeli; su ve tuz kaybına karşı uyarılmalı ve uygulamalar sırasında su ve tuz yönünden desteklenmelidir.

Kistik Fibroziste Akciğer Transplantasyonu

- KF hastalığında ilerleyici solunum yetmezliği mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.
- Akciğer transplantasyonu son dönem akciğer hastalığı olan KF'li bireylerde önerilen önemli bir tedavi yaklaşımıdır.
- Akciğer transplantasyonu sonrası hastaların yaşam süresi uzamasına karşın, transplantasyon sonrası dönemde gelişebilen sorunlar morbidite ve mortaliteyi etkiler.
- Akciğer transplantasyonu için uygun adayların seçiminde hastanın akciğer fonksiyonları ve eşlik eden komorbid durumlar etkilidir ve transplantasyon kararını etkilerler. Kronik akciğer enfeksiyonları, sinüzit, pankreatik yetmezlik, malnutrisyon, diyabet, osteoporoz, karaciğer sorunları hastaların transplantasyon öncesi ve sonrası dönemde prognozunu etkileyen eşlik eden önemli durumlardır.
- Hastaların akciğer transplantasyonu merkezine yönlendirilme kriterleri şöyle sıralanabilir:
 - a) FEV1 %30 altında olması veya FEV1'de hızlı düşme
 - b) Yoğun bakım ihtiyacı olan pulmoner alevlenme geçirmesi
 - c) Antibiyotik gerektiren pulmoner alevlenme sayısında artış olması
 - d) Tekrarlayan pnömotoraks
 - e) Embolizasyonla kontrol edilemeyen tekrarlayan hemoptizi

- Hastaların transplantasyon endikasyonları şöyle sıralanabilir:
 - a) Hipoksemi (PaO_2 'nin 55 mmHg altında olması)
 - b) Hiperkapni (PaCO_2 'nin 50 mmHg üzerinde olması)
 - c) Pulmoner hipertansiyon (Ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg ve üzeri olması)
- KF'te bilateral akciğer transplatasyonu tercih edilmektedir, bunun nedeni tek taraflı akciğer transplantasyonunda mikroorganizmaların transplante akciğeri kontamine etme riskidir.

KF'te transplantasyon kontrendikasyonları:

Kesin kontrendikasyonlar

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

Rölatif kontrendikasyonlar

- ✓ Ventilatöre bağımlı solunumsal yetmezlik
- ✓ Obezite (Vücut kitle indeksi 25 üzeri)
- ✓ Ağır beslenme bozukluğu (Vücut kitle indeksi 18 altı)
- ✓ HIV enfeksiyonu

- ✓ *Burkholderia cenocepacia* enfeksiyonu
 - ✓ Multirezistan tüberküloz dışı mikobakteri (NTM) enfeksiyonu
 - ✓ HLA antijen pre-sensitization
 - ✓ Torasik cerrahi geçirme
 - ✓ Uzun dönem yüksek doz steroid tedavisi
 - ✓ Psikososyal sorunlar
 - ✓ Ciddi osteoporoz veya kas iskelet sistemi hastalıkları
 - ✓ Diğer organların minör disfonksiyonu
- Transplantasyon sonrası oluşabilecek mortalitenin en sık nedeni birinci yılda enfeksiyonlar, birinci yıldan sonra da bronşiolitis obliteranstır.

Kistik Fibroziste Enfeksiyon Kontrolü ve Hijyen

- KF'li bireylerde *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, ve *Pseudomonas aeruginosa* hala en sık görülen patojenler olmakla birlikte, *Burkholderia cepacia* kompleks, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus* suşları, tüberküloz dışı mikobakteri ve solunum sistemi virüsleri de görülebilmektedir.
- KF'li bireyler arasında enfeksiyon bulaşlarının gösterilmesiyle birlikte, enfeksiyon kontrolü önemli bir konu haline gelmiştir. Hastaların aynı ortamda çok yakın bulunmaları, öpüşmeleri, el sıkışmaları, diş fırçası, bardak gibi kişisel materyalleri ve nebulizatör gibi aynı aletleri kullanmaları birbirlerine mikropları geçirebilecekleri için istenmez. Hastane ortamında maske takmaları önerilir.
- Mikrobiyal patojenlerin rezervuarları atık sular (lavabo, tuvalet, duş), su içeren tıbbi aletler, uygun olarak klorlanmamış yüzme havuzları, hava nemlendiricileri, uygun temizlenmemiş diş hekimi aletleri, enfekte hastalar, kontamine olmuş sağlıklı kişiler, toprak, sebzeler ve bitkiler olarak sıralanabilir.
- KF merkezlerinde çalışanların yanı sıra hastalar da tanı aldıkları andan itibaren enfeksiyon kontrolü konusunda bilgilendirilmelidir.
- KF'e özgü enfeksiyon kontrolü; genel önlemler, el temizliği, kullanılan medikal cihazların bakımı ve hastadan hastaya bulaşa yönelik önlemler olarak dört alt başlıkta incelenebilir.

Genel önlemler

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

El temizliği

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

Solunum yolu tedavisinde kullanılan medikal cihazların bakımı

- KF'li bireylerin kullandığı nebulizatör setleri bakteri ile kontamine olarak, hastanede diğer hastalarda da alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilir. Hastanede genel enfeksiyon kurallarına dikkat edilmelidir. Nebulizatörler bireye özgü olmalıdır.
- Evde kullanılan nebulizatörlerin iyi temizlenmemesi bakteriyel patojenle kontamine olmasına yol açabilir. Kullanımlar arasında nebulizasyon setleri temizlenip kurutulmalıdır.

- Evde kullanılan tıbbi aletler (nebulizatör setleri, trakeostomi tüpleri vb) önce su ve sabun kullanılarak organik ve inorganik kirlerinden temizlenmeli ve Tablo 7’de belirtilen şekilde dezenfekte edilmelidir.
- Kardeşlerin aynı medikal cihazları kullanması birinden diğerine patojen bakteri geçişine yol açacağından aynı aletleri kullanmaları önerilmez.
- KF merkezlerinin uygun temizleme ve sterilasyon metodu seçerek aileleri eğitmesi ve aralıklı olarak bu eğitimin tekrarlanması önerilir.

Hastadan hastaya bulaşa yönelik önlemler

- KF’te, solunum yolları farklı patojenlerle kolonize olduğundan hastaların birbirlerine enfeksiyon bulaştırma riski yüksektir.

Tablo 7. Solunum yolu tedavisinde kullanılan tıbbi cihazların evde etkin dezenfeksiyon yöntemleri

Dezenfeksiyon Yöntemi	Önerilen süre
Aşağıdaki solüsyonlarda birinde bekletme	
1:50 oranında seyreltilmiş %5.25-6.15 sodyum hipoklorit (çamaşır suyu)	3 dk
%70-90 etil veya izopropil alkol	5 dk
%3 hidrojen peroksit	30 dk
Veya	
Suda kaynatma	5 dk
Veya	
Bulaşık makinesinde yıkama	30 dk >70°C’de
Veya	
Mikrodalga fırın kullanımı	5 dk

- KF'li bireylerin birbirlerinden ayrılmasının ve uzak tutulmalarının, *P. aeruginosa* ve *B. cepacia* ile çapraz enfeksiyonu önlemede etkin olduğu gösterilmiştir.
- Yeni tanı alan bebeklerin, en azından ailelere yeterli korunma eğitimleri verilene kadar, diğer KF'li bireyler ile karşılaşmayacakları poliklinik ortamlarında görülmeleri önerilmektedir.
- Tüberküloz dışı mikobakteriler, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* enfeksiyonlarında standart yaklaşımlar önerilmekte; MRSA, *B. cepacia* kompleks, Dirençli *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, RSV, Parainfluenza virüs enfeksiyonlarında temas izolasyonu; İnfluenza ve Adenovirüs enfeksiyonlarında damlacık izolasyonu önerilmektedir.
- Solunum yolu tedavisinde kullanılan tıbbi cihazların evde etkin dezenfeksiyon yöntemleri Tablo 7'de verilmiştir.

Kistik Fibrozis'te Aşılar

- KF'li bireylere Sağlık Bakanlığının aşı takvimi eksiksiz olarak ve zamanında uygulanmalıdır.
- 6 aylıktan büyük çocuklara her yıl sonbaharın ilk aylarında grip aşısı uygulanması önerilir. Aşı, 6-35 ay arasındaki çocuklara bir ay arayla iki yarım doz olarak, 3-8 yaş arasındaki çocuklara ilk yıl bir ay arayla iki doz, takip eden yıllarda yılda tek doz şeklinde ve intramüsküler olarak uygulanmalıdır. Ailenin diğer bireylerine de yıllık grip aşısı yapılması önerilir.
- Transplantasyon düşünülen KF'li bireylerde o zamana kadar yapılmamış olan aşılar gözden geçirilmeli, eksik kalan aşılar varsa mutlaka tamamlanmalıdır.

Kistik Fibroziste Kullanılan ilaçlar

Kreon (Pankreatik lipaz)

- Kreon, 10.000 Ünite lipaz ve 25.000 Ünite lipaz içerikli kapsül olmak üzere iki formda mevcuttur. Kreon kapsülü içinde mikrokürecikler bulunmaktadır. Kreon 10.000 Ünite kapsül bir topçukta ortalama 30 Ü pankreatik lipaz, Kreon 25.000 Ünite kapsül bir topçukta ortalama 50 Ü pankreatik lipaz içerir.
- Mikro kürecikler bebeklerde az miktarda su/mama/anne sütü/veya meyve püresi ile karıştırılıp verilir. Karıştırılacak besinin pH değeri <5,5 olmalıdır; yoğurt, elma püresi, meyve suyu bu amaçla kullanılabilir. Küçük çocuklarda kapsül içeriği verilirken yemeğin üzerine serpilmemeli veya yemekle karıştırılmamalıdır. Mümkün olan en kısa zamanda (3-4 yaşlarında) kapsülün bütün olarak yutulması öğretilmelidir.
- Mikro küreciklerin bağırsakta çözünen yapılarının bozulmaması için ezilmemeleri, çiğnenmemeleri gereklidir.
- Pankreas enzimleri beslenmenin başında ve yiyeceklerle karıştırılmadan alınmalıdır. Anne sütü veya mama alırken de pankreas enzim tedavilerinin alınması gereklidir.
- Su, meyve suyu ve meyveden önce pankreas enzimi verilmesine gerek yoktur.
- Çocuklarda yağ içeren ara öğünlerde, ana öğünlerde verilen dozun yarısı verilebilir. Hiç yağ içermeyen ara öğünlerde enzim alınmasına gerek yoktur.

Pankreas enzim tedavisinin ciddi yan etkisi yoktur. Ağızda çiğnenirse ağızda acı tat olabilir. Beslenme sonrası bebeklerde ağızda enzim parçacıklarının kalıp kalmadığı araştırılmalıdır. Kalan parçacıklar ağızda ülserlere neden olabilir. Aşırı dozda alınan enzim perianal irritasyona ve uzun süreli yüksek dozda enzim kullanımı ise fibrozan kolonopati gibi komplikasyonlara yol açabilir. Diğer nadir görülen enzim yan etkileri ise hipo-/hiperglisemi, epigastrik ağrı, anormal bağırsak hareketleri/dışkılama, gaz, bulantı, kusma, öksürük, baş dönmesi, boğaz ağrısı, alerji (döküntü, dudaklarda şişme) ve serum ürik asit düzeyinde artmadır.

Vitaminler

Sayfa 37'deki tablo 6'da günlük alınması gereken vitamin dozları verilmiştir.

Oral Tuz Tedavisi

Günlük önerilen tuz miktarı

0-6 ay: 0.5 gr tuz

6 ay-1 yaş: 1 gr tuz

1-3 yaş: 2 gr tuz

3 yaş üzeri: 3 gr tuz

Hastanın durumuna göre gerektiğinde doktor tarafından daha yüksek dozlar önerilebilir.

Dornaz alfa (Pulmozyme®) Tedavisi

- Dornaz alfa 2.5 mg (Pulmozyme®) günlük olarak kullanılır. İlacın uygun nebulizasyon cihazı ile verilmesi gerekmektedir. Dornaz alfa Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, customized Respirgard/Pulmo-Aide veya Acorn II/Pulmo-Aide, Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy veya Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 veya MobilAire veya Porta-Neb gibi tekrar kullanılabilir jet nebulizör/kompresör sistemleri ile birlikte

kullanılabilir. Dornaz alfa tamponlanmamış sulu bir çözeltidir ve nebulizatör maskesi içinde başka ilaç veya çözeltilerle karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir.

- İlacın raf ömrü 24 aydır, 2-8 derece arasındaki sıcaklıklarda, buzdolabında saklanması gerekmektedir.
- Hastalarda Dornaz alfayı ilk başlarken bronkodilatör tedaviye gerek yoktur.
- Dornaz alfa tedavisinin fizyoterapiden 30-60 dk önce verilmesi önerilir. Dornaz alfa tedavisinin zamanlaması, günün hangi saatinde solunum fizyoterapisini etkin bir şekilde yapabildiğine göre hastanın tercihine bırakılabilir.
- Dornaz alfa yan etkileri çok nadirdir ve hafiftir. Bazı hastalarda ses kabalaşması ve döküntü görülebilir.

Hipertonik Salin Tedavisi (%7 NaCl)

- Orta ve ağır derecede akciğer hastalığı olan 6 yaşından büyük hastalarda SFT'yi iyileştirmek ve enfektif atakları azaltmak için hipertonik salin kullanımı önerilmektedir.
- Hipertonik salin bronkoskonstrüksiyona yol açabilir; bu nedenle öncesinde mutlaka bronkodilatör verilmelidir. İlk doz öncesi ve sonrasında spirometri yapılması önerilmektedir. Hipertonik salin fizyoterapiden hemen önce verilmelidir.
- Hipertonik salin tedavisinde ideal sonuçlar için PARI jet nebulizatör önerilir. Nebulizatör ağıza tutulur ve yaklaşık 10 dakikalık aerosol süresince normal nefes alınır. Çözelti oda sıcaklığında nebulize edilir.
- Eğer hasta hipertonik salin inhalasyonunu tolere etmekte sıkıntı yaşarsa konsantrasyon azaltılabilir.

- Ülkemizde hipertonic salin%7-Hyalunurik asit kombinasyonu içeriği olan Hyaneb® formunda bulunmakta ve günde 2 defa 5 ml olarak önerilmektedir.
- Yan etki olarak bronkospazm ve öksürük görülebilir.

İnhale Kolistin Tedavisi

- Kronik psödomonas kolonizasyonu olan hastalarda ve psödomonas eradikasyonunda kullanılan bir tedavidir.
- Dozu: 1 ay-2 yaş: 500.000-1 Milyon Ünite, 12 saatte 1
2 yaş üzeri: 1-2 Milyon Ünite, 12 saatte 1
- 150 mg kolistin ampul 4.500.000 Ü kolistin eşdeğeriğir. 1 milyon Ünite Kolistin 2 cc serum fizyolojik ile, 2 milyon Ünite Kolistin 4 cc serum fizyolojik ile sulandırılır.
- Bronkospazm riski nedeniyle ilacın ilk dozu hastanede verilmelidir ve öncesinde bronkodilatör tedavi verilmelidir. İlk doz öncesinde ve sonrasında solunum fonksiyon testi yapılması önerilmektedir.
- Tedavi 3 ay aralıksız kullanıldıktan sonra balgam kültürü ile durum değeriendirilmelidir.
- Yan etki olarak bronkospazm ve öksürük görülebilir.

İnhale Tobramisin Tedavisi

- Kronik psödomonas kolonizasyonu olan hastalarda ve psödomonas eradikasyonunda kullanılan bir tedavidir.
- Tobramisin solüsyonu 5 ml de 300 mg Tobramisin içermektedir.
- Tobramisin inhalasyon solüsyonu 12 saat arayla 300 mg dozunda nebulizatörle uygulanır. Yaş ve vücut ağırlığına göre doz değışmemektedir.

- 6 yaşı üzerinde kullanılması önerilmektedir.
- Bu tedavi 28 gün boyunca verilir, ardından 28 gün ilaç kullanılmaz, daha sonra bu şekilde tekrar edilir.
- Yan etkileri olarak ses kısıklığı ve kulak çınlaması görülebilir.

Kistik fibrozisde etken mikroorganizmalara göre seçilecek antibiyotik tedavisi ve dozları

Bakteri	Antibiyotik	Çocuk dozu (Günlük)	Erişkin dozu (Günlük)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cefazolin	120 mg/kg, 3 dozda İV	3 gr, 3 dozda İV
	Flukloksasilin	100-200 mg/kg 3-4 dozda PO, İV	8-12 gr, 3-4 dozda PO, İV
	Nafsilin	100-200 mg/kg 4 dozda, İV	8 gr, 4 dozda İV
	Fusidik asit	25-50 mg/kg 2-3 dozda PO	1500-3000 mg/ 3-4 dozda PO
	Klindamisin	20-40 mg/kg, 2-4 dozda PO, İV	1200-2400 mg, 2-4 dozda PO, İV
MRSA	Vankomisin	40mg/kg 2-4 dozda İV	2 gr, 2-3 dozda İV
	Linezolid	10 mg/kg (5 yaş altında), 20 mg/kg 5 yaş üzerinde 2 dozda PO, İV	1200 mg, 2 dozda PO, İV
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoksisilin	50-100 mg/kg, 3 dozda PO	1500 mg, 3 dozda PO
	Amoksisilin- klavulanik asit	50-100 mg/kg, 3 dozda PO	1500 mg, 3 dozda PO
	Sefuroksimaksetil	20-30 mg/kg, 2 dozda PO	1000 mg, 2 dozda PO
	Azitromisin	10 mg/kg, tek doz PO	500 mg, 1 dozda PO
	Klaritromisin	15 mg/kg, 2 doz PO, İV	1000 mg, 2 dozda PO
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Seftazidim	150-200 mg/kg 3 dozda İV	6-9 gr, 3 dozda İV
	Piperasilin	400 mg/kg 4 dozda İV	12 gr, 3 dozda İV
	İmipenem	50-100 mg/kg 4 dozda İV	2-4 gr, 4 dozda İV
	Meropenem	60-120 mg/kg 3 dozda İV	3-6 gr, 3 dozda İV
	Aztreonam	150 mg/kg 3 dozda İV	6 gr, 3 dozda İV
	Tobramisin	10 mg/kg 1-3 dozda İV	9-12 mg/kg, 3 dozda İV
	Amikasin	20-30 mg/kg 3 dozda İV	15 mg/kg, 3 dozda İV
	Siprofloksasin	20-30 mg/kg 12 saatte bir PO, İV	800 mg, 2 dozda İV 1000-1500 mg, 2 dozda PO
	Cefepime	100-150 mg/kg, 2-3 dozda İV	4-6 gr, 2-3 dozda İV
	Colistin	75.000 ü/kg, 3 dozda İV	3-6 milyon ü, 3 dozda İV

Bakteri	Antibiyotik	Çocuk dozu (Günlük)	Erişkin dozu (Günlük)
<i>Burkholderia cepacia</i>	Meropenem	120 mg/kg, 3 dozda İV	3-6 gr, 3 dozda İV
	Minosiklin*	4 mg/kg; 2 dozda PO, İV	200 mg, 2 dozda PO, İV
	Amikasin	20-30 mg/kg 3 dozda İV	15-22.5 mg/kg, 3 dozda İV
	Seftazidim	150-200 mg/kg 3 dozda İV	6 gr, 3 dozda İV
	Kloramfenikol	60-80 mg/kg 4 dozda İV	60-80 mg/kg, 4 dozda İV
	TM SMX	10-20 mg/kg trimethopim komponenti 2 dozda PO, İV	8-10 mg/kg, trimet hopim komponenti, 2 dozda po, İV
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TM SMX	10-20 mg/kg trimethopim komponenti 2 dozda PO, İV	8-10 mg/kg, trimet hopim komponenti, 2 dozda po, İV
	Aztreonam	150-250 mg/kg 3 dozda İV	6 gr, 3 dozda İV
	Tikarsilin/ klavulanat	200-300 mg/kg, 4-6 dozda İV	12 gr, 4 dozda İV
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	Kloramfenikol	60-80 mg/kg 4 dozda İV	60-80 mg/kg 4 dozda İV
	Minosiklin*	4 mg/kg; 2 dozda PO, İV	200 mg, 2 dozda PO, İV
	Siprofloksasin	20-30 mg/kg 2 dozda PO, İV	800 mg, 2 dozda İV 1000-1500 mg, 2 dozda PO
	TM SMX	8-10 mg/kg trimethopim komponenti 2 dozda PO, İV	8-10 mg/kg, trimet hopim komponenti, 2 dozda PO, İV
	İmipenem	50-100 mg/kg 4 dozda İV	2-4 gr, 4 dozda İV
	Meropenem	60-120 mg/kg 3 dozda İV	3-6 gr, 3 dozda İV

*8 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz

Önerilen Kaynaklar

1. Türk Toraks Dergisi 2011, Cilt 2, Sayı 2
2. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi
(www.toraksdergisi.org)
3. Brennan ML, Schrijver I. Cystic Fibrosis: A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas. J Mol Diagn. 2016 Jan;18(1):3-14.
4. Kuk K, Taylor-Cousar JL. Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. Ther Adv Respir Dis. 2015 Dec;9(6):313-26.
5. Connett GJ, Pike KC. Nutritional outcomes in cystic fibrosis - are we doing enough? Paediatr Respir Rev. 2015 Oct;16 Suppl 1:31-4.
6. Lenney W. Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis is potentially serious, and more than merely a marker for disease severity. Paediatr Respir Rev. 2015 Oct;16 Suppl 1:35-6.
7. Flume PA, Aitken ML, Bilton D, Agent P, Charlton B, Forster E, Fox HG, Hebestreit H, Kolbe J, Zuckerman JB, Button BM. Optimising inhaled mannitol for cystic fibrosis in an adult population. Breathe (Sheff). 2015 Mar;11(1):39-48.
8. Amaral MD. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. J Intern Med. 2015 Feb;277(2):155-66.

