



NEFES ZİRVESİ-2

13-14 ARALIK 2025 2025

Barceló Cappadocia Nevşehir

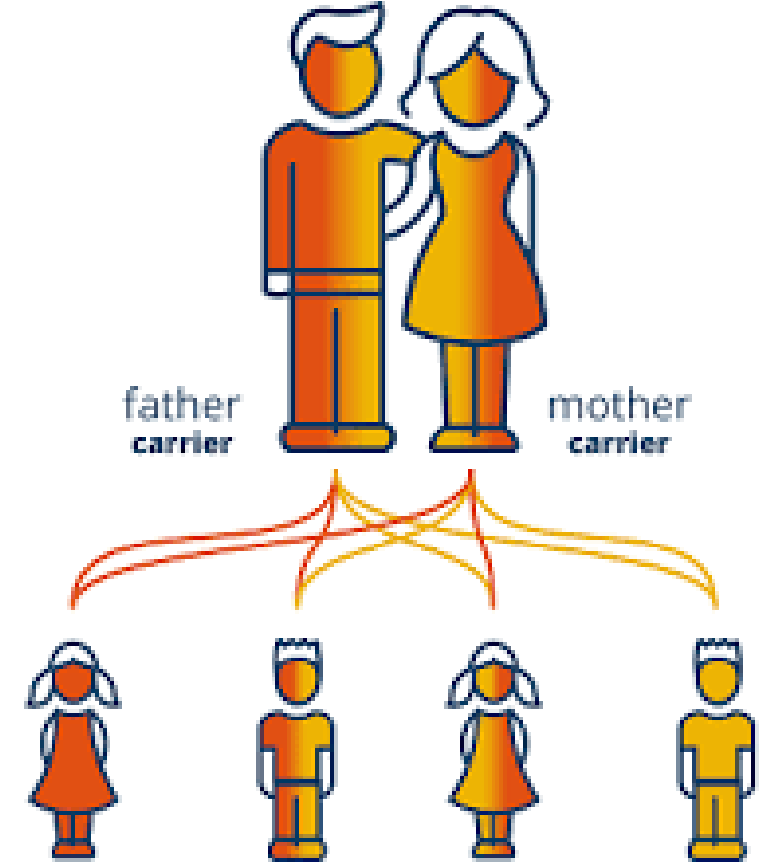
Erişkinde Kistik Fibrozis Nasıl Yönetelim?

Dr.Hatice Selimoğlu Şen
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları A.D, Diyarbakır



Kistik Fibrozis

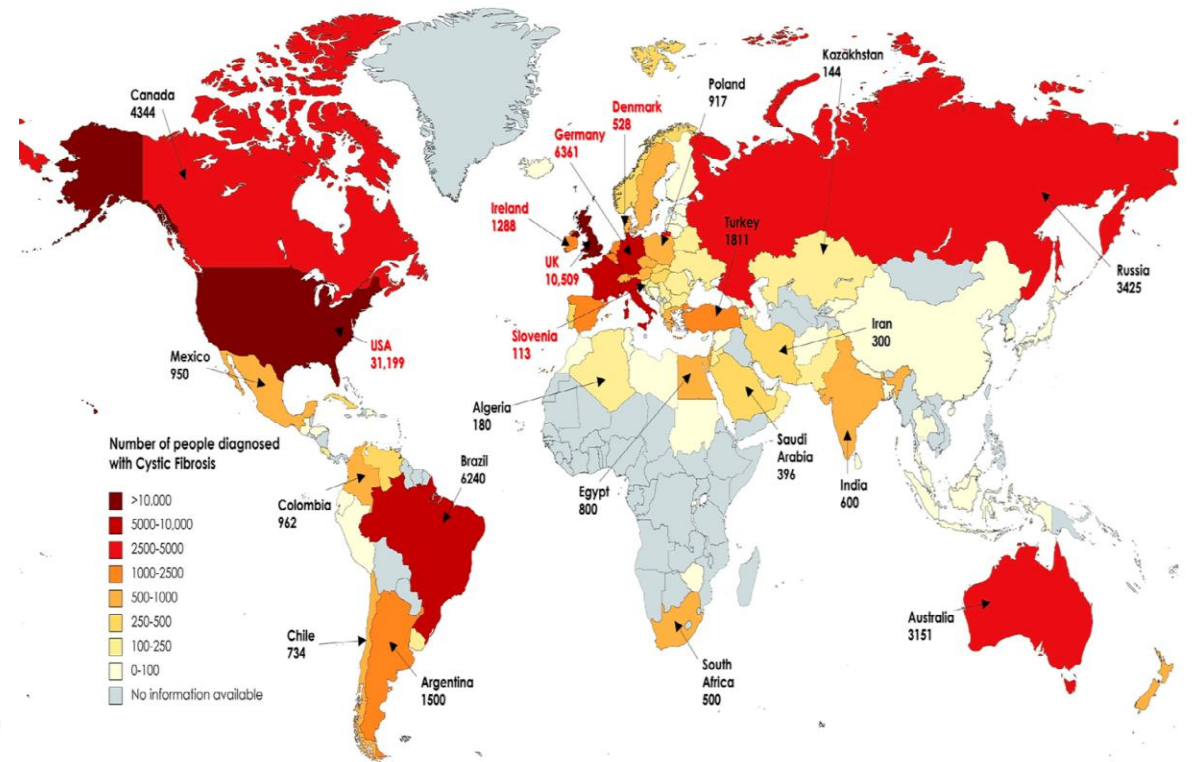
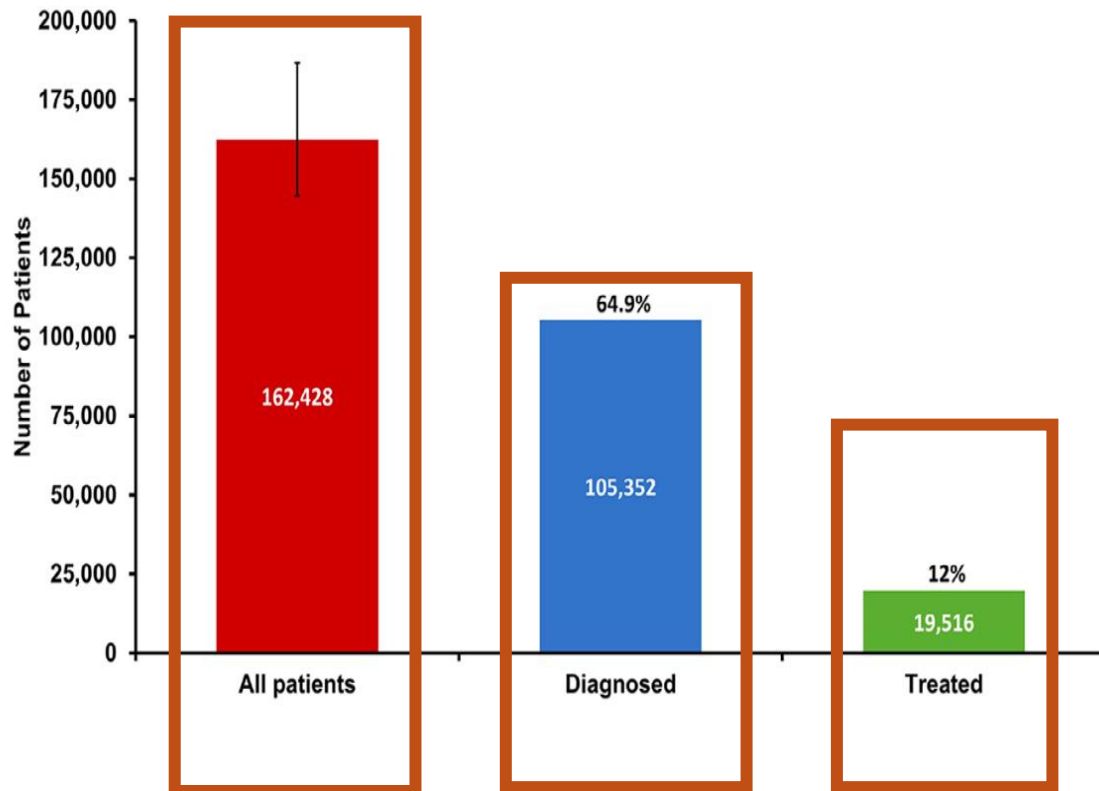
- İlk kez 1938 yılında tanımlanmış (pankreatik fibrozis).
- Otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalık
- Beyaz ırkta **1 /2500-3500** canlı doğum
- Asya ve Zenci Irk: **1/17000**
- Türkiye: **1/3400** canlı doğum



Hangül M et al, Balkan Med J 2019; 36:179-83

Gökdemir Y, Ersöz DD, TTD Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi 2024

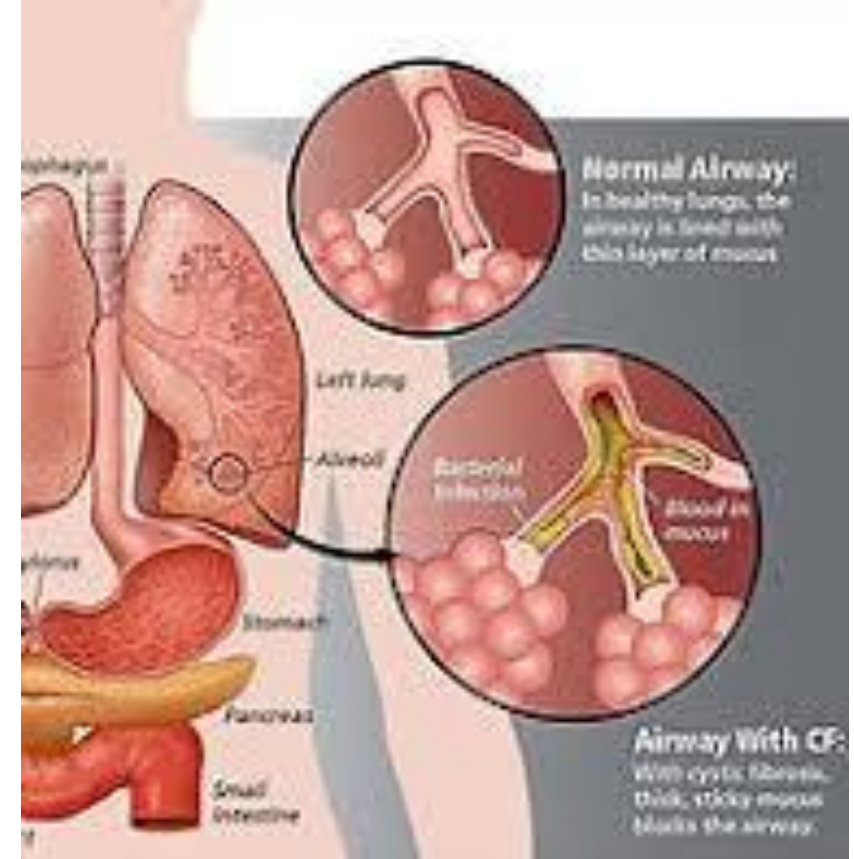
Kistik Fibrozis (KF) Epidemiyoloji



Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2022

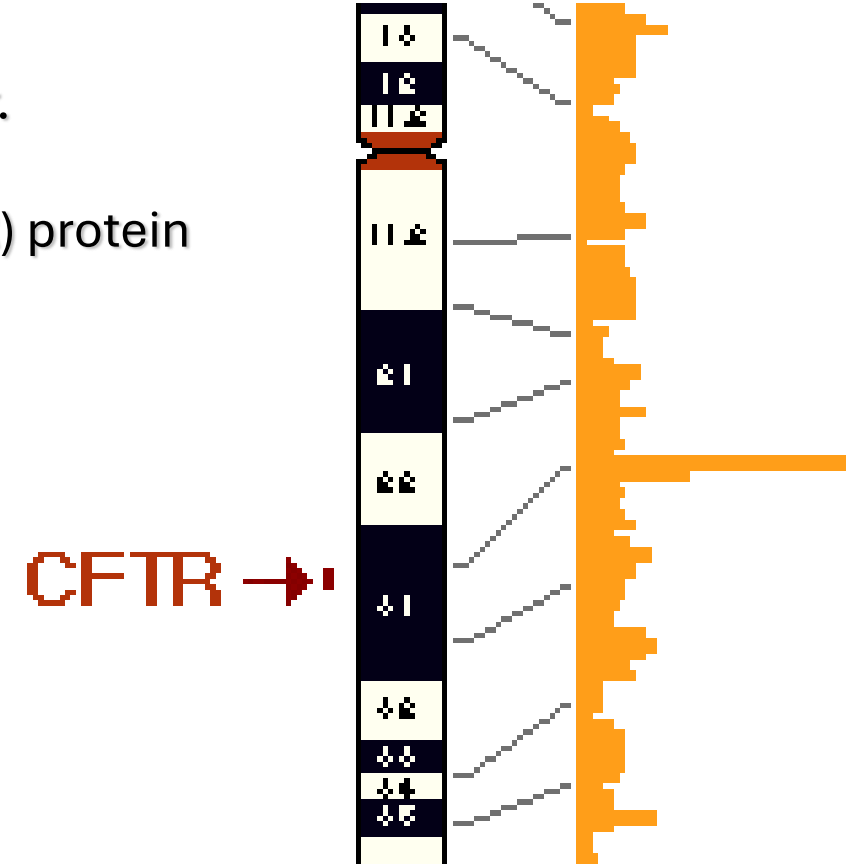
Nasıl bir hastalık?

- Birden çok sistemi etkileyen
- (en sık solunum ve GİS, ter bezleri, pankreas, üreme sistemi)
- KF oluşumunda, 7. kromozomda yer alan kistik fibrozis trans membran regülatör (KFTR) geninde oluşan mutasyon rol oynar.

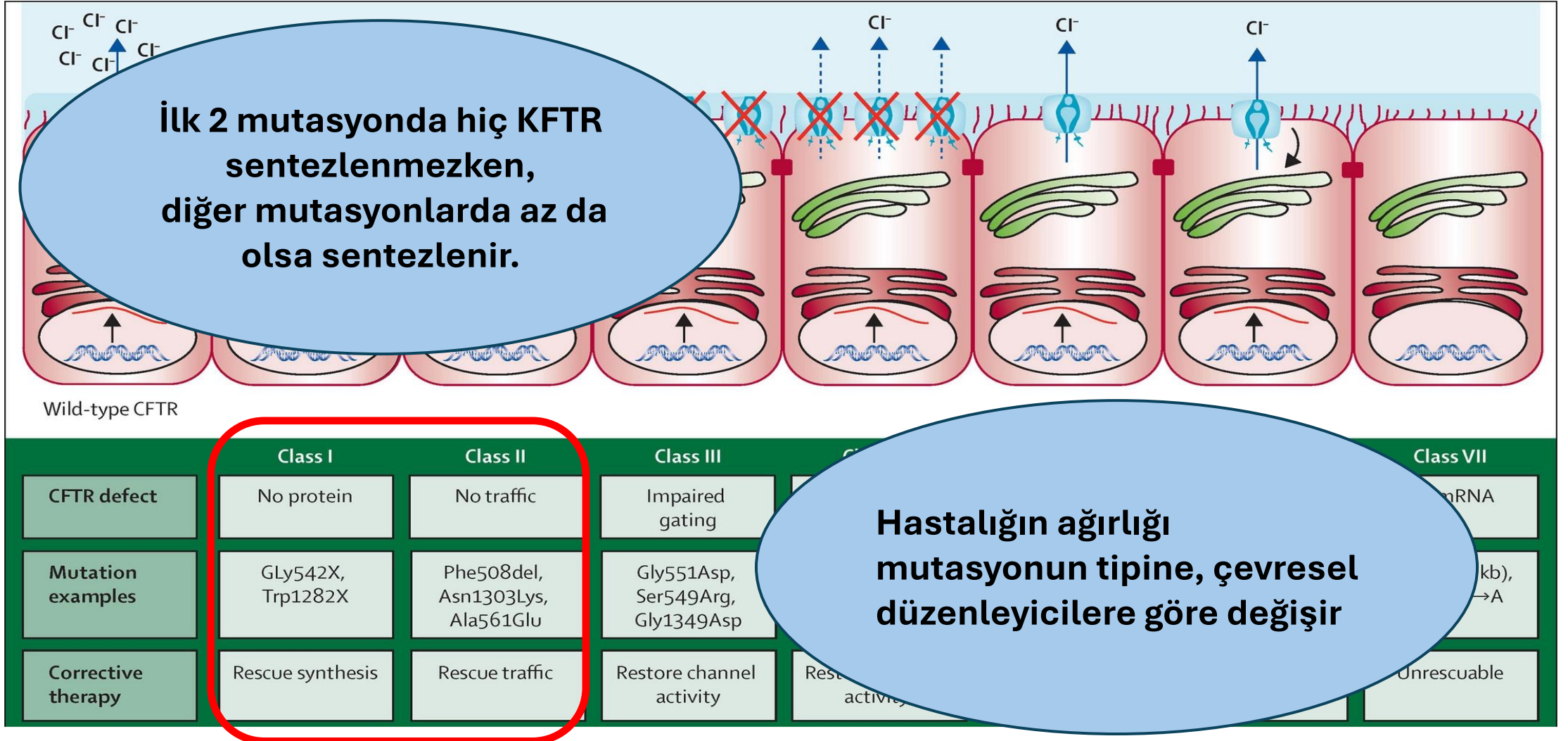


Kistik Fibrozis Genetiđi

- KF geni 1989 yılında 7. kromozomun uzun kolunda tanımlanmıştır.
- Salgıladığı protein: 1480 aa “KF Transmembran Regülatör” (KFTR) protein
- Bu gende 2100’den fazla mutasyon tanımlanmış
- En sık mutasyon Delta F508

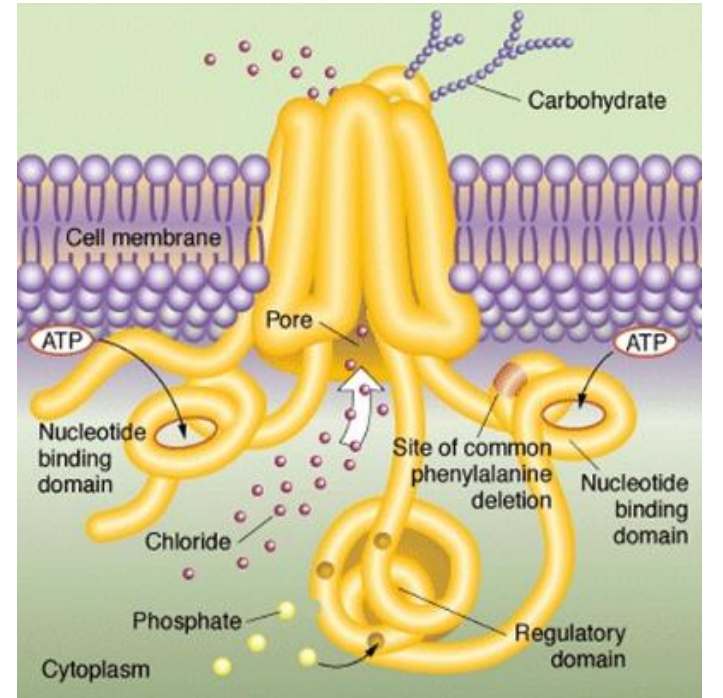


KFTR Mutasyonları



KF Transmembran Regülatör Protein (KFTR)

- **Klor kanalı** olarak görev yapar
- Epitel hücrelerinin apikal membranlarından klorun geçişini sağlar.
- Nerelerde bulunur ?
 - **Solunum yolu epitel hücrelerinde**
 - Apikal membranlarda
 - İntrasellüler organellerin membranlarında
 - Pankreas
 - Tükrük bezi
 - Ter bezi
 - Bağırsak
 - Üreme sistemi



CYSTIC FIBROSIS CAN IMPACT THE WHOLE BODY



NOSE/SINUS

- Nasal polyps
- Sinusitis

STOMACH

- Gastroesophageal reflux disease

LIVER

- Hepatic steatosis (fatty liver)

INTESTINES

- Meconium ileus
- Meconium peritonitis
- Rectal prolapse
- Intussusception
- Volvulus
- Fibrosing colonopathy (strictures)
- Appendicitis
- Intestinal atresia
- Inguinal hernia

BONES

- Hypertrophic osteoarthropathy (clubbing)
- Arthritis
- Osteoporosis

REPRODUCTION

- Infertility (aspermia, absence of vas deferens)
- Amenorrhea
- Delayed puberty

HEART

- Right ventricular hypertrophy
- Pulmonary artery dilation

LUNGS

- Bronchitis
- Bronchiolitis
- Pneumonia
- Atelectasis
- Hemoptysis
- Pneumothorax
- Reactive airway disease
- Cor pulmonale
- Respiratory failure
- Mucoid impaction of the bronchi
- Allergic bronchopulmonary aspergillosis

SPLEEN

- Hypersplenism

PANCREAS

- Pancreatitis
- Insulin deficiency
- Symptomatic hyperglycemia
- Cystic fibrosis-related diabetes

GALLBLADDER

- Biliary cirrhosis
- Neonatal obstructive jaundice
- Cholelithiasis (gallstones)

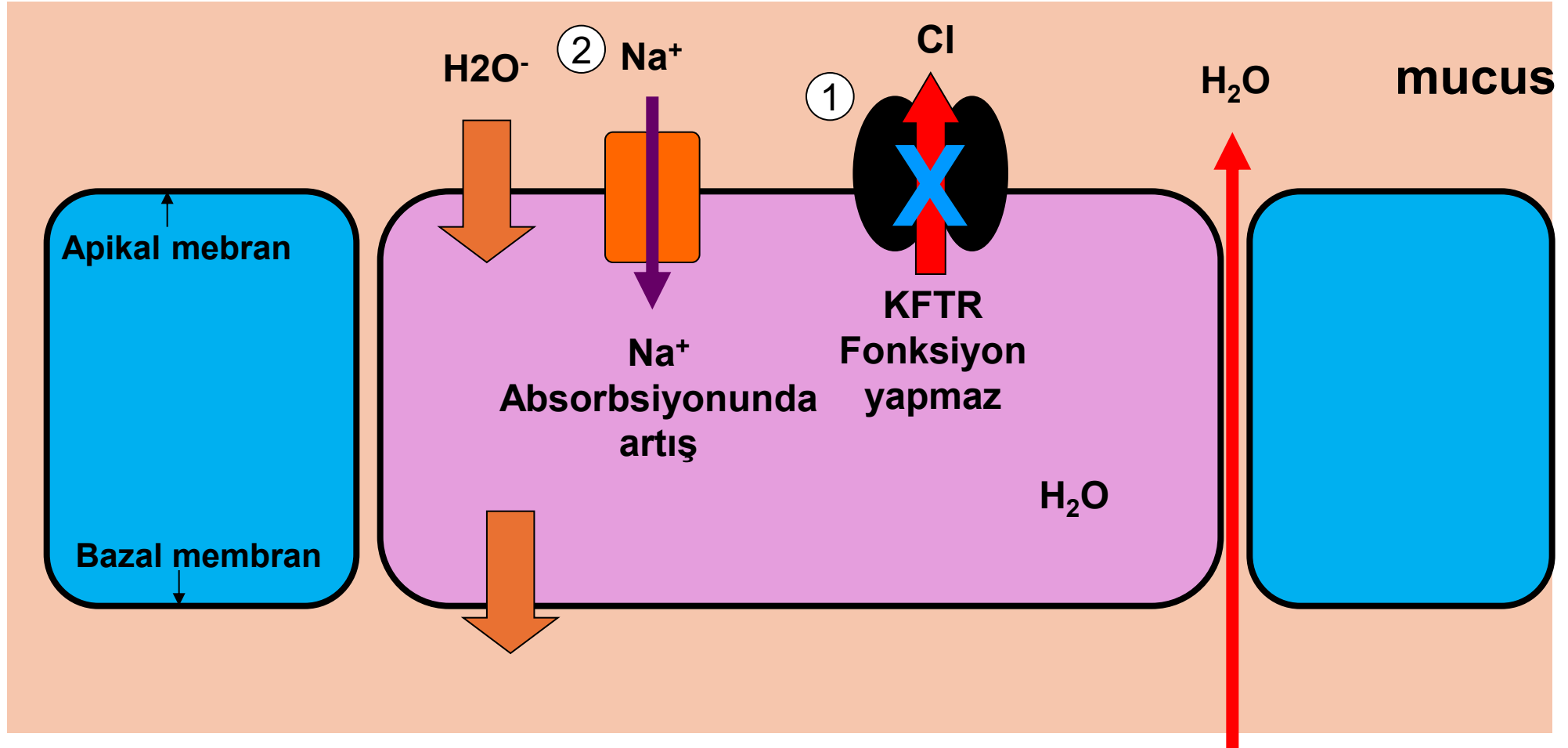
GENERAL

- Growth failure (malabsorption)
- Vitamin deficiency states (vitamins A, D, E, K)

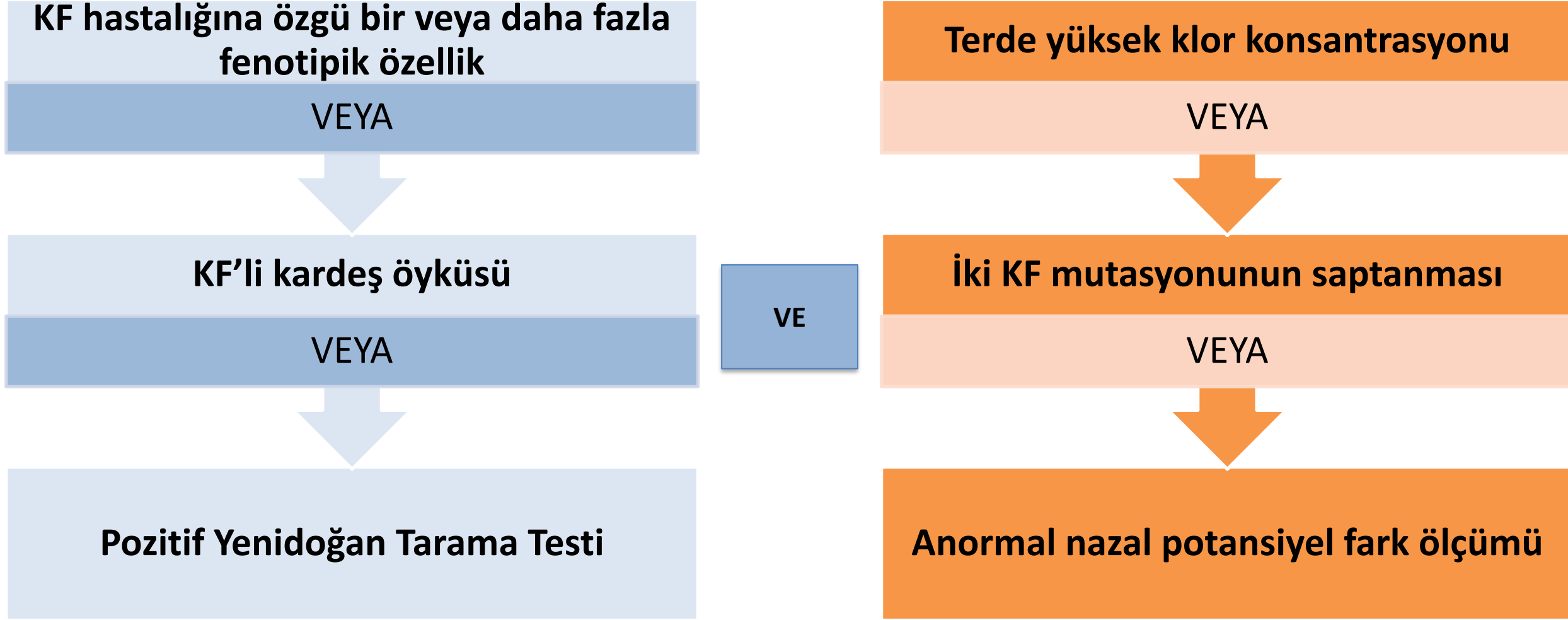
KF - Organ Tutulumları

- Birden çok sistemi etkiler
- En sık tutulan, yaşam süresi ve kalitesini belirleyen organ akciğer

Hastalardaki temel defekt mukusun dehidrate olması



KF-Tanı



Tanı-Ter Testi

- Anormal iyon transportu sonucu terde sodyum ve klor artar.
- Ter testi tanıda “**Altın Standart**”
- **KF hastalarının %98’inde terde klor yüksek**



Tanı-Ter Testi

Toplanan terin analizi;

Gibson Cooke yönteminde;

Titrasyon (Cl konsantrasyonu)

Macroduct yönteminde;

Konduktivite (Na, Cl ve diğer iyonlar)



Ter testi Cl Konsantrasyonu:

- Normal: 30 mmol/L altı
- Ara değer: 30-59 mmol/L
- Yüksek: 60 mmol/L üzeri

Ter testi Konduktivite Ölçümü:

- Normal: 50 mmol/L altı
- Ara değer: 50-89 mmol/L
- Yüksek: 90 mmol/L üzeri

Tanı-Genetik

KF genetik analiz

- KF dizi analizi ile %80 hasta saptanır
- MLPA

KFTR geninde **>2100 adet mutasyon** fakat **<200 hastalık yapıcı**

- CFTR1(www.genet.sickkids.on.ca/app)
- CFTR2 (<https://www.cftr2.org>)
- CFTR-France

- Hastalığa neden olan (CF-causing)
- Hastalığa neden olmayan (Non-CF causing)
- Etkisi değişken olan (VCC)
- Etkisi bilinmeyen (VUS)

❖ **F508del mutasyonu**, Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %70'in üzerinde, **Ülkemizde %20-28 düzeyindedir**

Tanı-Fizyolojik Testler

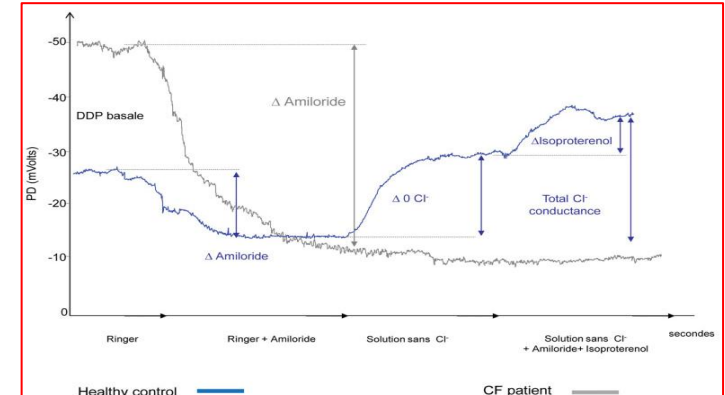
Nazal Potansiyel Fark:

- Solunum yolu epitelinde iyon hareketlerinden doğan elektriksel farkı ölçer.
- KF'te nazal potansiyel fark yüksektir.



İntestinal Akım Ölçümü:

- Rektal biyopsi alınarak iyon transportu ölçümü yapılır.



KFTR Fonksiyon Bozukluęu



Elektrolit Transport Anormallikleri

Cl sekresyonunda azalma, Na reabsorbsiyonunda artış



Havayolu Sekresyonlarında Değişim

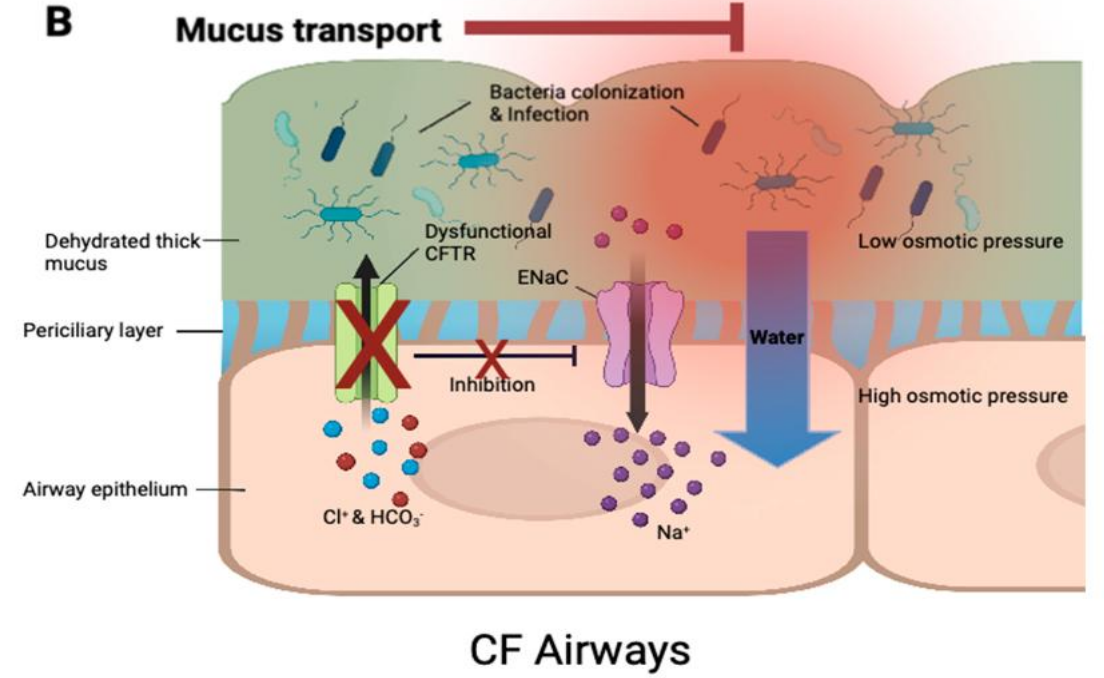
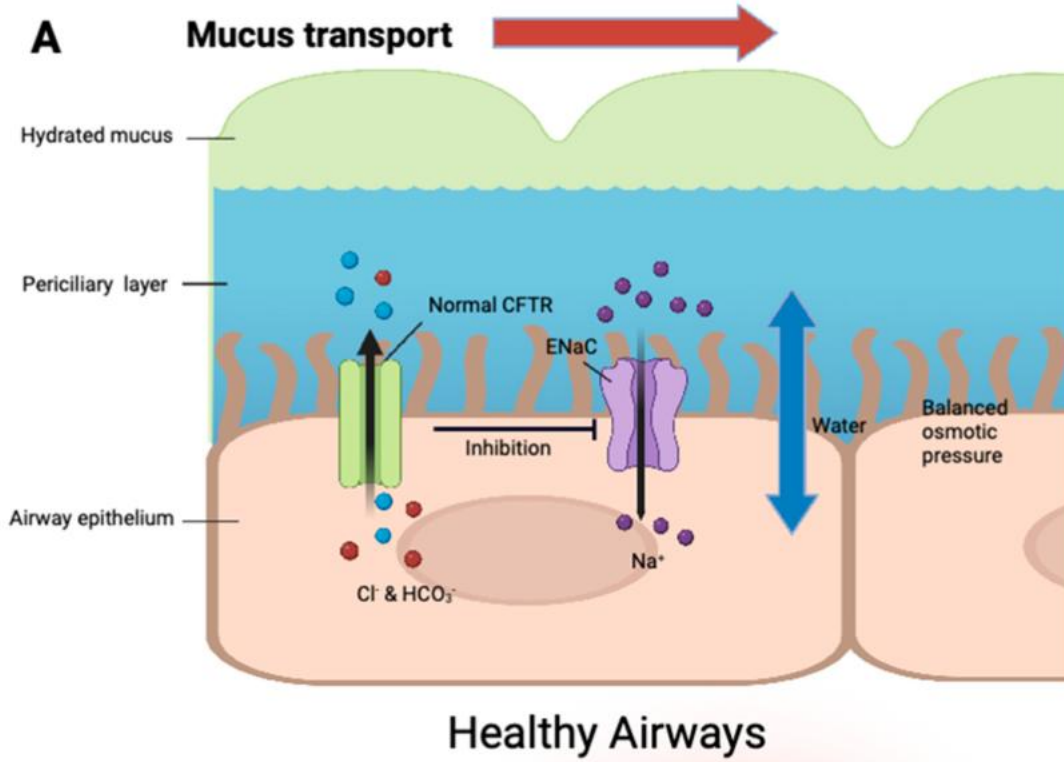


Enflamasyon & Enfeksiyon



Doku hasarı & Bronęektazi

Sağlıklı Havayolu & KF'li HavaYolu



A) Sağlıklı hava yollarında, fonksiyonel CFTR, ile su hareketi dengelenir ve mukus iyi nemlendirilir, bu da patojenlerin uzaklaştırılmasına olanak tanır.

B) KF'li hava yollarında, işlevsiz veya yok olan CFTR ile yüksek hücre içi ozmotik basınç nedeniyle aşırı su içeri çekilir, bu da mukus dehidratasyonuna, siliyer temizleme başarısızlığına, patojen kolonizasyonuna ve sonunda pulmoner enfeksiyonlara yol açar.

Kistik Fibroziste Klinik Bulgular

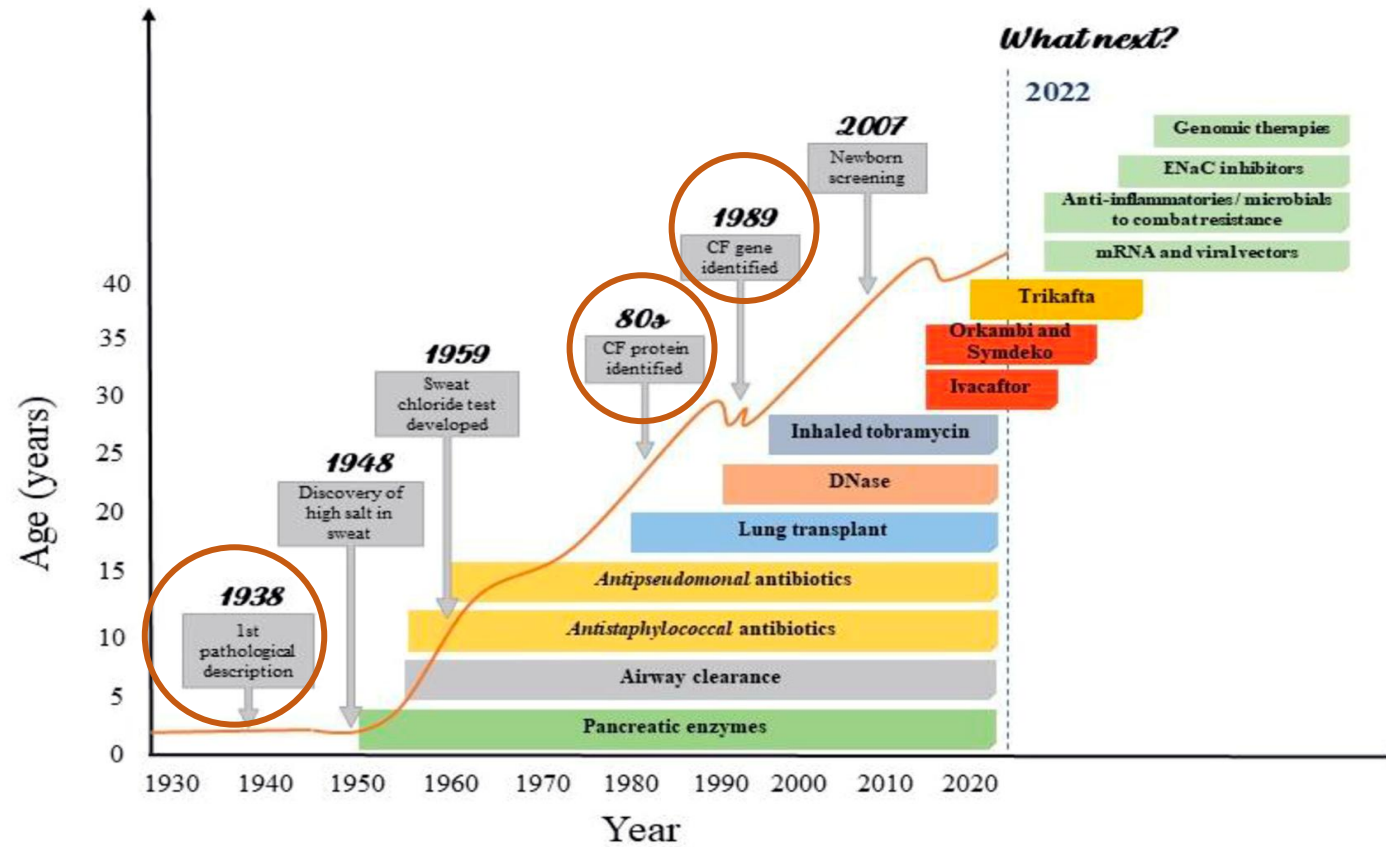
Çocukluk Çağı

Mekonyum Ileusu,
Büyüme Geriliği,
Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonları,
Nazal polipler
İshaller Ve Yağlı Dışkılama
Ödem, hipoalbunemi
Çomak parmak

Adelolan ve Erişkin

Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonları
İlerleyici radyolojik bulgular
Dirençli m.o lar ve Atipik Mikobakteri Enfeksiyonları
ABPA, Bronşektazi
Hemoptizi, Pnömotoraks, Solunum Yetmezliği
Kronik Karaciğer Hastalığı
Diabet
Osteoporoz
Erkeklerde İnfertilite

KF Tedavisi Tarihçe



KF'de Tedavi Hedefi

Treatment of Cystic Fibrosis



Airway Clearance
Techniques



CFTR Modulator
Drugs



Pancreatic Enzyme
Replacement



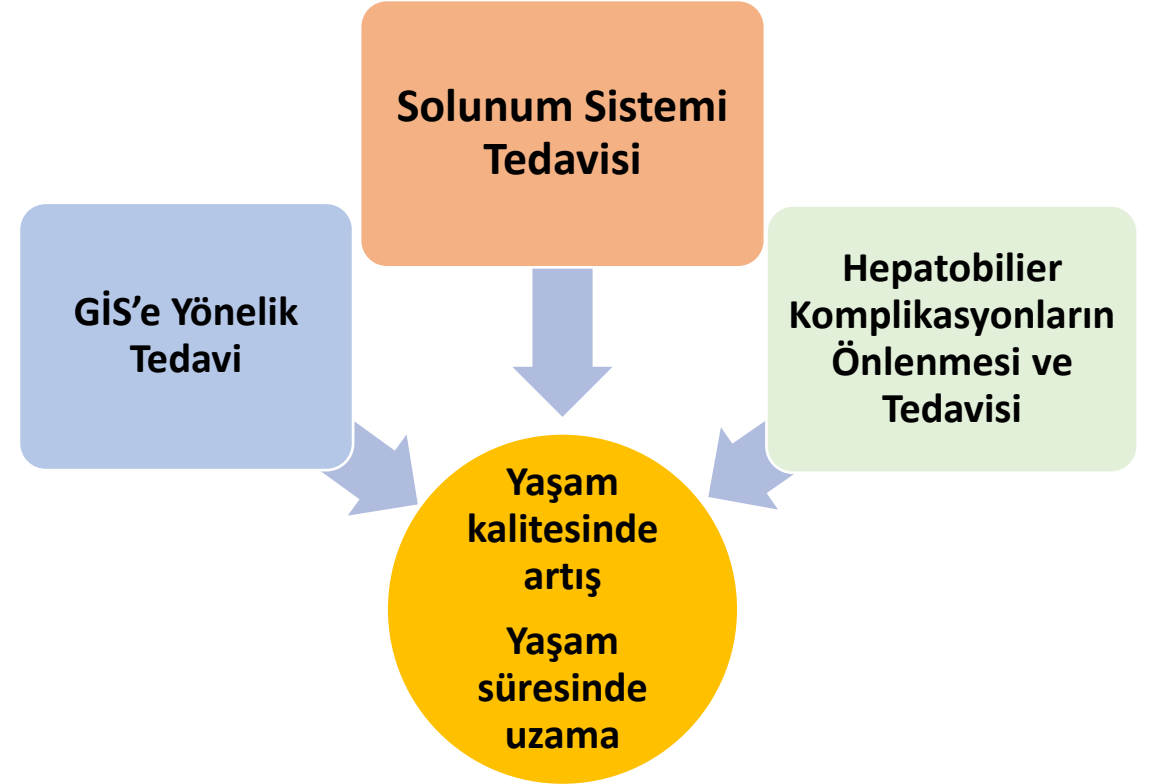
Lung
Transplantation



Exercise and
Physical Activity

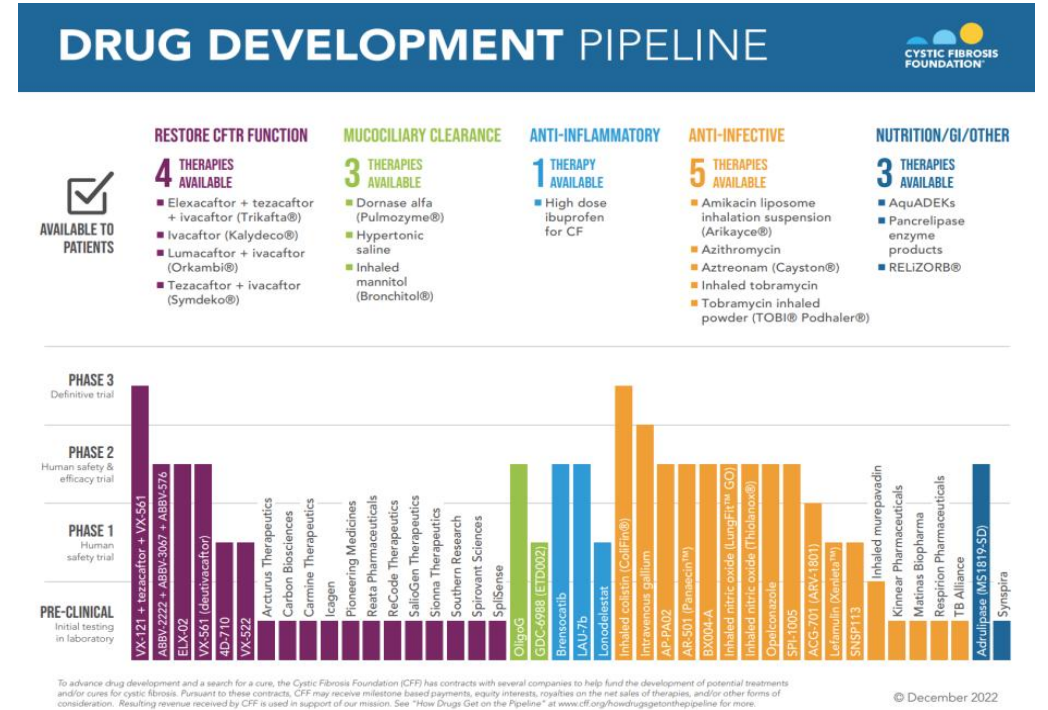


Psychosocial
Support



Solunum Sistemi Tedavisi

1. Havayolu klirensinin sağlanması
2. Enfeksiyonların Tedavisi
3. Antienflamatuvar Tedavi
4. KFTR Modölatör Tedaviler
5. Pulmoner rehabilitasyon
6. Akciğer transplantasyonu



Esposito, C.; et al. Advances in the Cystic Fibrosis Drug Development Pipeline. *Life* **2023**,

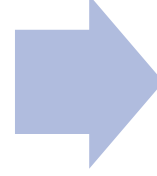
1.Havayolu Klirensinin Sağlanması

1. Göğüs fizyoterapisi
2. Farmakolojik Yöntemler
 - *Dornaz Alfa*
 - *Hipertonik Salin (%7 Sodyum Klorür)*
 - *%7 Sodyum Klorür + %0,1 Sodyum Hyaluronat*
 - *Inhale Mannitol*

1¹.Havayolu Klirensi – Göğüs Fizyoterapisi

Geleneksel Fizyoterapi Yöntemleri

Perküsyon/Vibrasyon
Nefes egzersizleri
Postüral drenaj



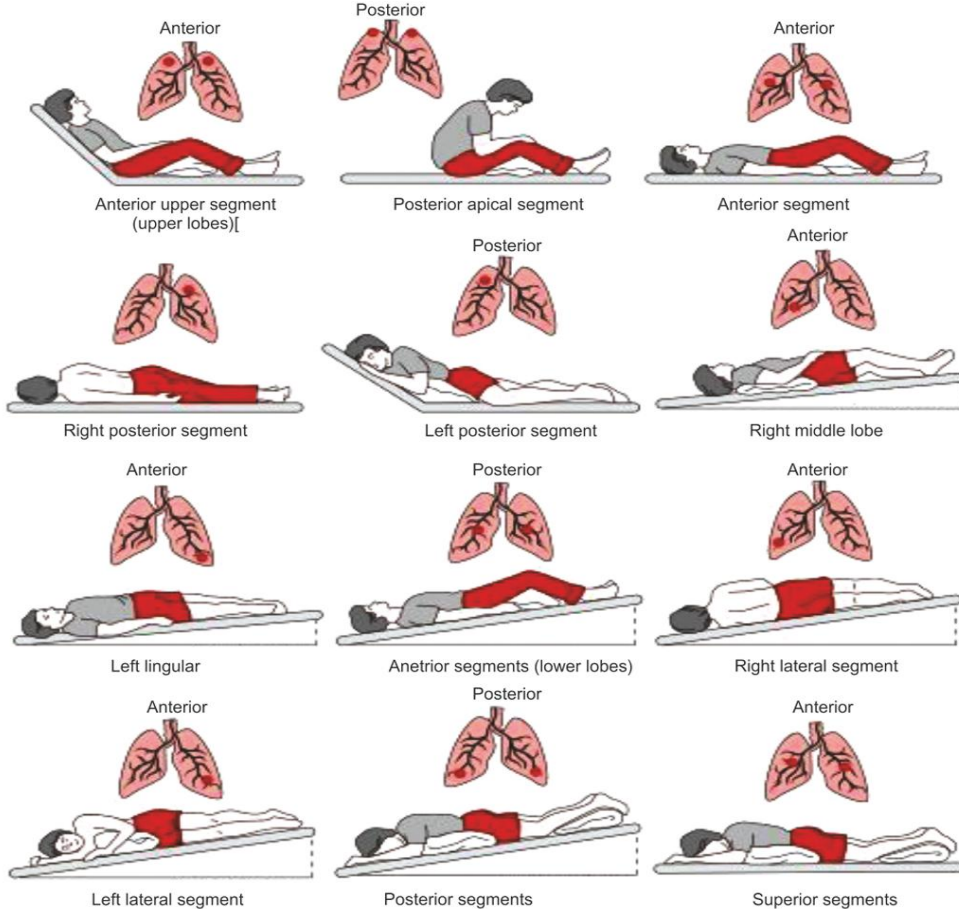
Yeni Fizyoterapi Yöntemleri

Flutter
PEP valve
Acapella
Yüksek frekanslı göğüs
kompresyonu (Vest yelek)

Hastanın istediği ve uygulayabildiği yöntem tercih edilmeli
Fizyoterapiye, egzersiz ve fiziksel aktivite de eklenmeli

1.Havayolu Klirensi – Göğüs Fizyoterapisi

- Postüral drenaj 12 farklı pozisyonda uygulanabilir.
- El şekildeki gibi tutularak göğüs duvarına küçük vuruşlar yapılır.
- Olumlu gelişme elde edebilmek için, her bir postüral drenaj pozisyonunun **en az 3-5 dakika** uygulanması önerilir





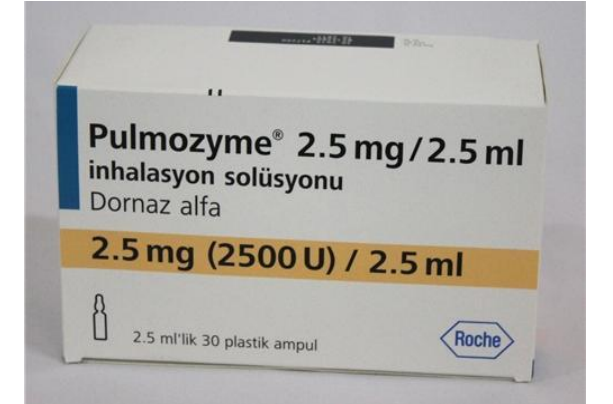
Göğüs Fizyoterapisi-Yeni Fizyoterapi Yöntemleri



1².Havayolu Klirensi – Farmakolojik Yöntemler

Dornase Alfa (Pulmozyme®)

- Akciğer fonksiyonlarında iyileşme ve pulmoner alevlenme sıklığında azalma
- 2,5 mg/gün inhaler kullanım
- Akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü yavaşlatır
- Antienflamatuvar etkisi de mevcut
- Yaşam kalitesini iyileştirir.
- Nebüller 2-8 derecede buzdolabında tutulmalıdır
- **Pulmozyme® inhalasyonunun fizyoterapi öncesi verilmesi öneriliyor.**
- Kullanımından 30-60 dk sonra göğüs fizyoterapisi yapılmalı



- Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. RhDNase (Dornase alfa, Pulmozyme). In: Dr Ian Balfour-Lynn, ed. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis; 8th ed. 2020: 98-100, 220., Smyth AR, et al. Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S23–S42 , Mogayzel PJ, et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 7, pp 680–689, 2013

1².Havayolu Klirensi – Farmakolojik Yöntemler

Hipertonik Salin + Hyalüronik Asit Nebül

- **%7 Sodyum Klorür, %0,1 Sodyum Hyaluronat içerir**
- Etki mekanizması Dornaz alfa'dan farklı ve her iki tedavi birbirini tamamlayıcı
- Pulmoner alevlenmeleri azaltır.
- Akciğer fonksiyonlarını iyileştirir.
- Yaşam kalitesini iyileştirir.
- **İrritan olduğundan, öncesinde bronkodilatör tedavi önerilir.**



1².Havayolu Klirensi – Farmakolojik Yöntemler

Inhale Mannitol

- Kuru toz inhaler formunda, uygulama süresi kısa
- inhale hiperozmotik bir üründür
- Solunum yolu yüzeyi sıvı tabakasını rehidrate eder
- İlk olarak 2011’de Avustralya’da onaylanmış
- 2020 de erişkinler için FDA onayı
- Sonrasında birçok ülkede KF’li yetişkin hastaların tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır.
- Ülkemizde yurtdışı ilaç başvurusu ile temin
- İrritan olduğu için, **öncesinde bronkodilatör** ve test dozu uygulaması



Smyth AR, et al. Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S23–S42

1².Havayolu Klirensi – Farmakolojik Yöntemler

İnhale Mannitol

- En önemli yan etki öksürük ve bronkokonstrüksiyon, hemoptizi, başağrısı ve öksürük sonrası kusma, faringolaringeal ağrıdır
- Kullanım öncesi mannitol tolerans testi yapılmalı
- Başlangıçta FEV1 ve SpO2* bakılır.
- İlk doz 4 adımda alınır:
- o Adım 1: 1 kapsül (40 mg), SpO2
- o Adım 2: 2 kapsül (80 mg), SpO2
- o Adım 3: 3 kapsül (120 mg), FEV1 ve SpO2
- o Adım 4: 4 kapsül (160 mg), FEV1 ve SpO2
- Başlangıç dozunun sonunda, normal doz;15 dakika içinde 10 kapsül (400 mg) alınır.

Hastanın değerlendirmesi sırasında

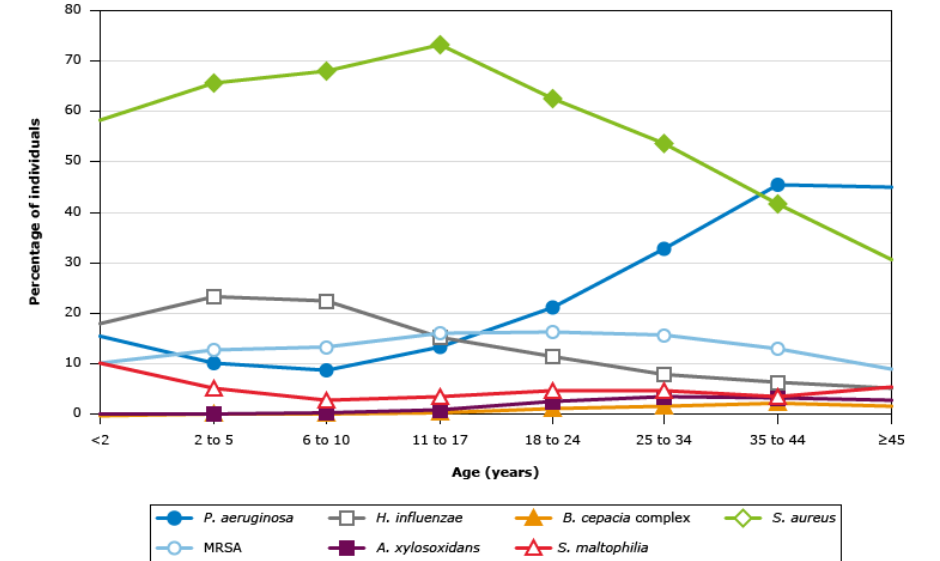
- SpO2’de başlangıca göre $\geq$ %10 düşüş
- 240 mg kümülatif dozda başlangıca göre FEV1’de $\geq$ %20 düşüş varsa
- FEV1’de değerlendirmenin sonunda başlangıca göre %20-<%50 düşme olduysa ve 15 dakika içinde <%20 ye dönmüyorsa
- FEV1’de değerlendirmenin sonunda başlangıca göre $\geq$ %50 düşüş varsa

Mannitol reçete edilmemelidir

2. Solunum Sistemi Enfeksiyonlarının Tedavisi

- KF 'de solunum yolu enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni
- Erken çocukluk döneminde *Staphylococcus aureus* sık
- Erişkinlerde ise en sık *Pseudomonas aeruginosa* etken
- Erişkinde Achromobacter spp., Sterotrophomonas maltophilia ve Burkholderia cepacia complex (Bcc) sıklığı artmakta
- KF'li bireylerde yaşam sürelerinin uzaması nedeni ile atipik mikobakteri, fungal ve viral enfeksiyonlar giderek artan sıklıkta görülmekte

Prevalence of bacteria identified in respiratory secretions from patients with cystic fibrosis, by age cohort



2. Enfeksiyonların Tedavisi-Akut Alevlenme

- **Akut Pulmoner Alevlenme:** kronik ilerleyici akciğer hasarı zemininde, aralıklı kötüleşme ile giden epizodlar
- Alevlenmeler **akciğer hastalığının progresyonu, spirometride FEV1 düşüşü**, buna bağlı artan mortalite ile ilişkilidir.
- **Expanded Fuchs Kriterleri**’nde **4 yada daha fazla semptomun varlığı: Alevlenme**
- Pulmoner alevlenmelerde **sistemik ve/veya inhalasyon yolu** ile çeşitli kombinasyonlarda verilen antibiyotik kullanımı ile etkin tedavi
- **Kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan hastalarda inhale antibiyotiklerin kullanımı önem taşımaktadır.**

- Fuchs HJ, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 637-42

Expanded Fuchs Kriterleri

4 yada daha fazla semptomun varlığı:
Alevlenme

- 1. Öksürükte artış
- 2. Balgamda değişiklik
- 3. Hemoptizi (yeni gelişmiş veya artış)
- 4. Dispne artışı
- 5. Halsizlik, yorgunluk veya letarji
- 6. 38 °C üzerinde ateş
- 7. Anoreksiya veya kilo kaybı
- 8. Sinüs ağrısı veya hassasiyeti
- 9. Sinüs drenajında değişiklik
- 10. Solunum sistemi muayenesinde değişiklik
- 11. Solunum fonksiyon testinde %10 veya daha fazla azalma
- 12. Akciğer enfeksiyonuna işaret eden radyografik değişiklikler

- Fuchs HJ, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 637-42

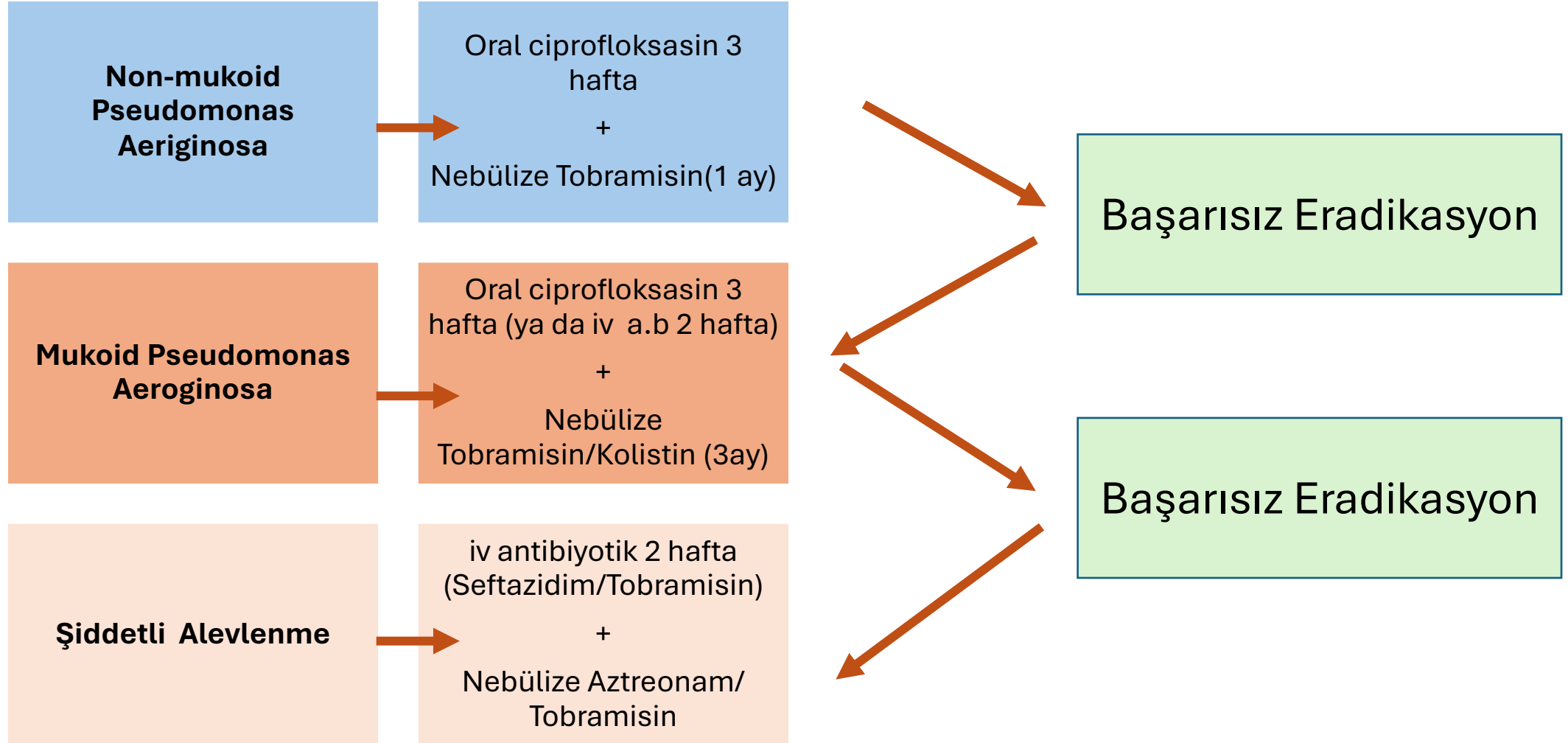
2. Enfeksiyonların Tedavisi-Akut Alevlenme

- Alevlenme şiddeti ile ilgili net bir konsensus yok
- **Şiddet belirlemede yaygın yaklaşım:**
- Hafif akciğer hastalığı olan bir bireyde, akut hastalık balgamlı öksürüğün başlaması ve FEV1'de ciddi bir düşüş (örneğin, yüzde 10'dan fazla) ile karakterize ise: **Şiddetli alevlenme**
- Şiddetli akciğer hastalığı olan bir bireyde, öksürük, balgam üretimi, egzersiz toleransı ve FEV1 değerlerinde önceki başlangıç durumuna göre minimal ancak fark edilebilir bir kötüleşme meydana gelirse: **Hafif alevlenme**
- Alevlenme tedavisi:
 - *antibiyotikler,*
 - *artmış hava yolu klirensi yöntemleri*
 - *daha yüksek kalori alımı*

2. Enfeksiyonların Tedavisi-Akut Alevlenme

- **Mikroorganizma bilinmediğinde:**
- Hafif alevlenme:
 - *14 gün oral ko-amoksilav*
 - *10 gün oral azitromisin*
 - *Geçmişte Pseudomonas Aeroginosa (PA) enfeksiyonu mevcut ise 14 gün oral siprofloksasin*
- Şiddetli alevlenme:
 - *2 hafta parenteral a.b (seftazidim+amikasin, gerektiğinde teikoplanin ekle)*
- **Spesifik mikroorganizmaların tedavisi:**
- Kültür sonucu antibiyotik tedavisi seçimine rehberlik edecektir.
- Tedavi süreci 14 gün olarak planlanmalı, gerekli durumlarda uzatılmalıdır.

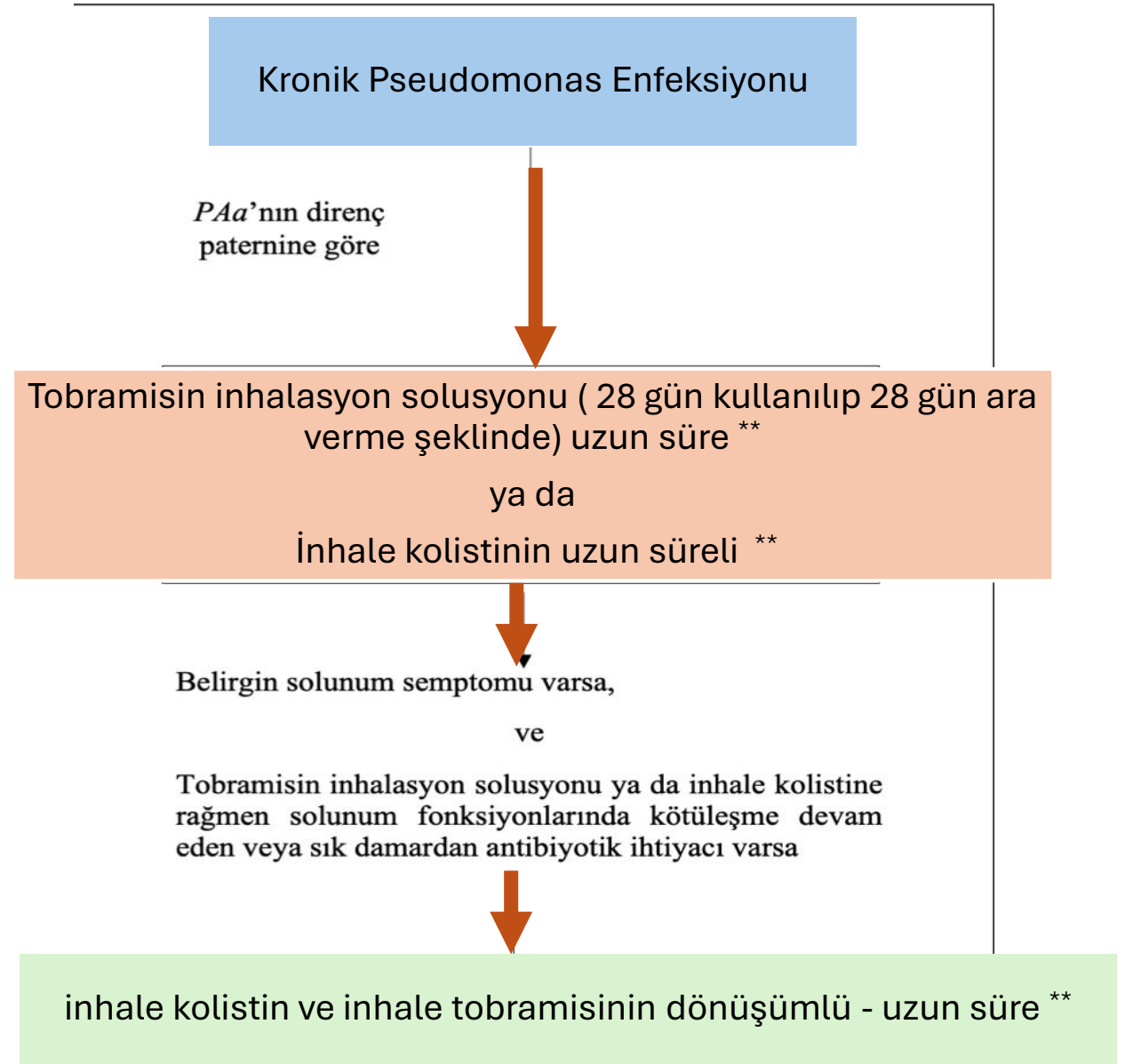
İlk Pseudomonas Üremesinde Eradikasyon Tedavisi



Kronik Pseudomonas Enfeksiyonu

- Kronik kolonizasyon tanısı akciğerden elde edilen mikrobiyolojik (derin boğaz sürüntüsü ya da balgam) örneklerde, **6 aydan uzun sürede, en az 1 ay arayla ardarda alınan 3 örnekte ya da; son 1 yılda alınan örneklerin %50'sinden fazlasında *P. aeruginosa* üremesi** ile konulmaktadır .
- Uzun dönem inhale antibiyotik tedavisinin pulmoner alevlenmeleri azalttığı ve kronik kolonizasyonda akciğer fonksiyonlarını ve solunum semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiş.

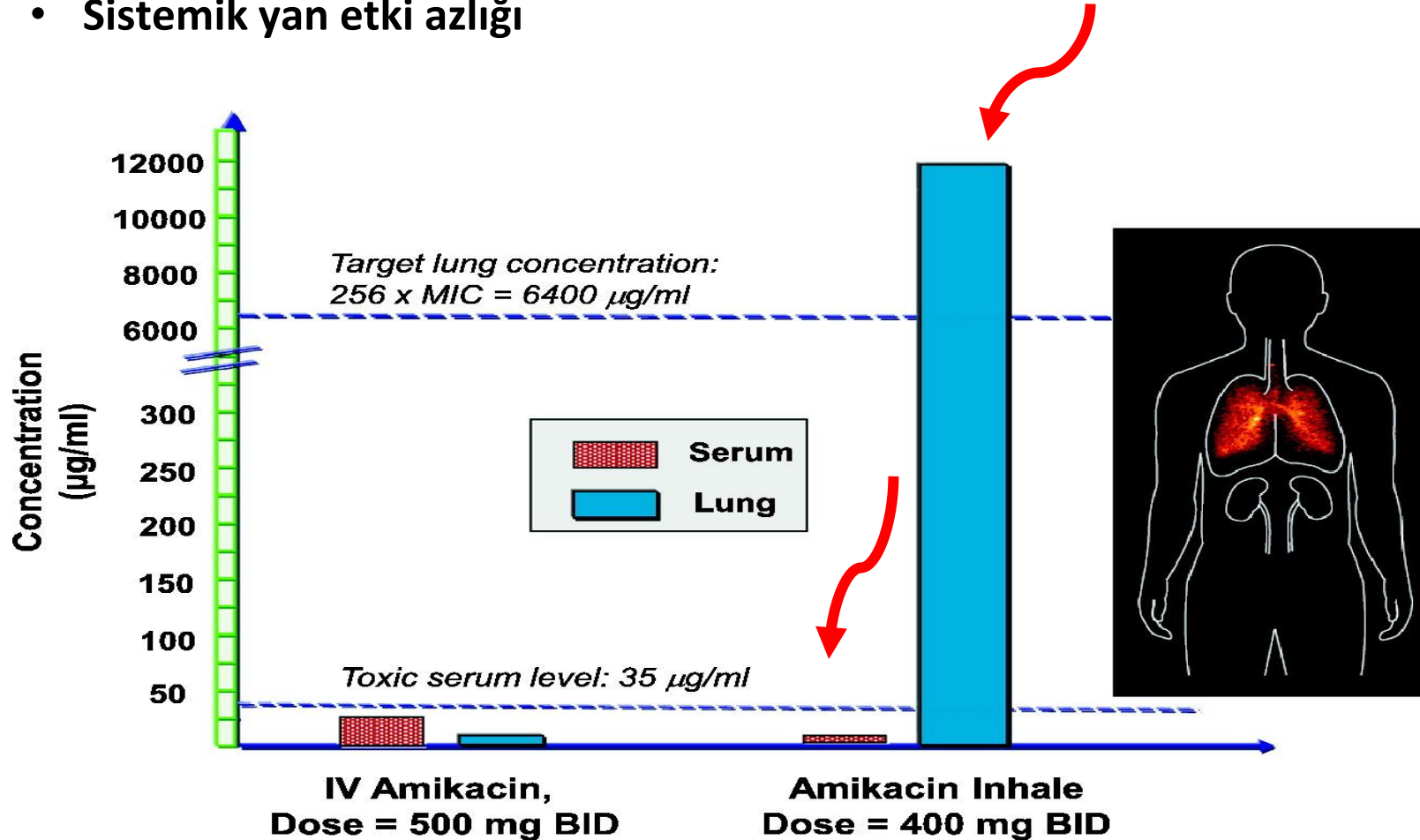
Kronik Pseudomonas Enfeksiyonu



**Uzun süre: *PA*'dan temizlenene kadar: Daha önceden *PA* ile kolonize olup, son 1 yılda alınan kültürlerde (yılda 4 kültür) hiç *PA* ürememesi

Neden İnhaler Antibiyotik?

- Akciğerde hedeflenen yüksek antibiyotik konsantrasyonu
- Sistemik yan etki azlığı



İnhaler Antibiyotikler

Tobramisin	Gentamisin	Siprofloksasin	Amfoterisin B
Seftazidim	Rifampisin	Pentamidin	Aztreonam
Kolistin	Levofloksasin	Amikasin	Fosfomisin/amikasin
	Amfoterisin B	Vankomisin	

KF'de İn hale Antibiyotik Ne Zaman?

- **Kronik psödomonal solunum yolu enfeksiyonlarının** tedavisi için standart bakımdır.
- *P. Aeruginosa* dışındaki bakteriler için kronik idame tedavisinin faydalarını destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır.
- İnhalasyon yolu ile kullanılacak antibiyotiğin aerosol hâline getirildiğinde **stabil ve tolere edilebilir** olması, **uygun pH ve sınırlı sistemik absorpsiyona** sahip olması istenir.
- Yüksek seviyede ilaç, doğrudan hava yoluna iletilebilir.
- Kronik enfeksiyonların tedavisi için, sistemik tedaviye göre avantajlar sunar.

Standart Aralıklı δ Sürekli Alternatif İnhale Antibiyotik Tedavisi

- İlerlemiş akciğer hastalığına sahip, kronik pseudomonas kolonizasyonu olan KF hastalarında;
- **Standart Aralıklı İnhale Antibiyotik Tedavisi:**
- 28 gün uygulanıp 28 gün ara verme tedavi döngüleri
- **Sürekli Alternatif İnhale Antibiyotik Tedavisi:**
- 2 (veya daha fazla) inhale antibiyotiğin ayda bir değiştirilmesi
 - Ör: 1 ay inhale tobramisin 1 ay inhale kolistin (sürekli)
- **Kullanımına yönelik artan bir eğilim vardır.**
- Bu tedavi FEV1' de anlamlı bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.

İnhale İlaçların Uygulama Sırası

- Bronkodilatörler ve mukoaktif ajanlar hava yolu temizliğinden önce alınırken inhale antibiyotikler ile maksimum etkiyi elde etmek için her zaman solunum fizyoterapisinden sonra uygulama önerilir.

KISA ETKİLİ BRONKODİLATÖRLER

HİPERTONİK SALİN

DORNAZ ALFA

SOLUNUM FİZYOTERAPİSİ

İNHALE ANTİBİYOTİKLER

İnhale Antibiyotiklerin Yan Etkileri

- Sistemik emilimi ve toksik yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır.
- İnhale aminoglikozidlerin uzun süreli kullanımında, vestibüler disfonksiyona bağlı kulak çınlaması ve işitme kaybı görülebileceğinden **6-12 ayda bir işitme testi** yapılmalıdır (*).
- Özellikle eş zamanlı sistemik antibiyotik kullanımında, nebulize aminoglikozidlere bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebileceği de akılda tutulmalıdır.

4. KF'de Antiinflamatuvar Tedavi

- KF'de inflamasyonun önemli nedenleri;
 - *enfeksiyonlara karşı nötrofilden zengin artmış inflamatuvar yanıt,*
 - *nötrofillerden salınan proinflamatuvar kemokinler,*
 - *oksidatif stres ve proteazlar*
- İnflamasyon obstruktif hava yolu hastalığının kötüleşmesi ile birlikte akciğerde yapısal hasarın gelişmesine ve solunum fonksiyonlarında azalmaya neden olmaktadır.
- Antiinflamatuvar tedavinin geri dönüşümsüz akciğer hasarı gelişmeden önce, erken dönemde başlanması önerilmektedir.

4. KF'de Antiinflamatuvar Tedavi

- KF'li hastalarda kullanılabilecek antiinflamatuvar ajanlar
 1. *Inhale kortikosteroidler (İKS)*
 2. *Sistemik kortikosteroidler*
 3. *Makrolid Antibiyotikler*
- Bunun yanı sıra non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, ökosanoid modölatörler, antioksidanlar, proteaz inhibitörleri, sitokin/anti-sitokinler ve hücre içi sinyal modulatörleri üzerinde yapılan kısıtlı sayıda çalışmalar da mevcuttur.

4.¹İnhaler Kortikosteroid Kullanımı

KF'de İnhaler Kortikosteroidler Kullanımı ile İlgili Rehber Önerileri

- **American Cystic Fibrosis Foundation (CFF):**
 - Astım ya da ABPA'sı olmayan KF'li hastalarda rutin önerilmez.
- **Avrupa Kistik Fibrozis Derneği (ECFS):**
 - Eşlik edebilecek astımın tedavisi dışında antiinflamatuar tedavide kanıtlanmış bir faydası yok.
- **İngiltere'den Royal Brompton KF Rehberi:**
 - Bronkodilatör ihtiyacı olan semptomatik vizingi olan hastalarda kullanılmalı
 - Atopik ve balgam veya BAL'da eozinofil hâkimiyeti olan hastalarda
 - İdeal olan uygulama için bronkodilatör ile reverzibilitenin dökümanite edilmesi
 - İKS ile NTM enfeksiyonu arasında ilişki olabilir uyarısı

4.¹ İn hale Kortikosteroid Kullanımı

- İKS'nin antiinflamatuvar etkinliğini olumsuz etkileyebilen faktörler
 - *KF'de inflamasyonun nötrofilik bir inflamasyon olması,*
 - *KF'de bronşial hiperreaktiviteye neden olan mekanizmanın astımdakinden farklı olabilmesi*
 - *İKS'nin KF'deki hava yollarındaki visköz mukus bariyerini geçmekte zorlanabilmesi*
- İKS kullanımına bağlı oluşabilecek **boy uzamasında azalma, Aspergillus izolasyonu, NTM enfeksiyonu görülmesi** gibi yan etkiler yakın takip edilmelidir.

4.² Sistemik Kortikosteroid Kullanımı

KF'de Sistemik Steroid Kullanımı Rehber Önerileri

- **ABD'de Cystic Fibrosis Foundation (CFF):**
 - Astımı veya ABPA'sı olmayan KF'li hastalarda akciğer fonksiyonunu, yaşam kalitesini iyileştirmek veya alevlenmeleri azaltmak için oral kortikosteroidlerin kronik kullanımını önermemektedir .
 - Okul öncesi KF'li çocuklarda da ABPA tedavisi dışında sistemik steroidlerin potansiyel zararı yararından daha fazla!!!
- **Avrupa Kistik Fibrozis Derneği:**
 - Eşlik edebilecek astımın tedavisi dışında kanıtlanmış faydası yok.
- **İngiltere'den Royal Brompton KF Rehberi:**
 - Oral steroid endikasyonlarının ABPA ve ciddi bronkospazm / küçük hava yolu hastalığı olduğu vurgulanmakta
 - Uzun dönem kullanımının kontraendike olduğu belirtilmektedir.

4.2 Sistemik Kortikosteroid Kullanımı

- 2013- 2017 yılları arasında akut alevlenme nedeni ile en az 12 gün hastanede yatan hastaların incelendiği retrospektif bir çalışmada **steroid ile tedavi edilenlerde taburculukta ortalama FEV1 değerlerinde, takipteki FEV1 değerlerinde** ve bir sonraki akut alevlenmeye kadar geçen sürede de gruplar arasında fark bulunmamıştır(*).
- Akut pulmoner alevlenme tedavisinde sistemik steroidlerin faydalı olduğuna ilişkin yeterli veri yok.
- Potansiyel yan etkiler; **glukoz intoleransı, büyüme geriliği, hipertansiyon, daha nadiren de oral kandidiyazis, katarakt, osteoporoz ve Cushing Sendromu**



Received: 13 November 2020 | Accepted: 30 November 2020

ARTICLE: CYSTIC FIBROSIS—PEDIATRIC & ADULT



Evaluation of rescue oral glucocorticoid therapy during inpatient cystic fibrosis exacerbations

Corinne A. Muirhead PharmD¹ | Natalie Lanocha MD² | Sheila Markwardt MPH³ | Kelvin D. MacDonald MD² 

¹Department of Pharmacy, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA

²Department of Pediatrics, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA

³Department of Biostatistics, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA

Correspondence

Kelvin D. MacDonald, MD, Department of Pediatrics, Oregon Health and Science University, 3181 SW Sam Jackson Park Rd, Portland, OR 97239, USA.
Email: macdonike@ohsu.edu

Abstract

An acute pulmonary exacerbation (APE) in cystic fibrosis (CF) is characterized by increased pulmonary symptoms attributed to bacterial colonization, neutrophil recruitment, and inflammation. Antimicrobials, airway clearance, and nutrition are the mainstay of therapy. However, when patients fail to improve, corticosteroids have been added to therapy. We retrospectively examined the use of rescue steroids in a children's hospital from 2013 to 2017 during CF APE treatment following at least 1 week of inpatient therapy without expected clinical improvement. In total, 106 encounters of 53 unique patients, aged 6–20 years, who had FEV1 percent predicted (FEV1pp) data at baseline, admission, midpoint, and discharge, and had admission duration of at least 12 days were studied. Encounters treated with steroids had less improvement at midpoint percent change from admission in FEV1pp (4.9 ± 11.3) than nonsteroid group change in FEV1pp (20.1 ± 24.6; $p < .001$). Failure to improve as expected was the rationale for steroid use. At discharge, there was no difference in mean FEV1pp ($p = .76$). Delays in steroid therapy by waiting until the end of the second week increased the total length of stay (LOS). Propensity matching, comparing outcomes in patients without midpoint improvement in FEV1pp, was also evaluated. There was no difference in admission or discharge FEV1pp between groups. Equally, no difference in FEV1pp at follow-up time until the next APE was detected. Secondary analysis for association with gender, genotype, fungal colonization, or inhaled antimicrobials was not possible. These data suggest rescue use of corticosteroids does not improve short-term or long-term important outcome measures during CF APE treatment.

* Muirhead CA, Pediatr Pulmonol 2021; 56: 891- 900.(*)

4.³ Makrolid Tedavisi

- Antibakteriyel Özellik
- İmmünmodulator Özellik (*)
 - *Mukus Yapımında azalma*
 - *P. aeruginosa.'nın virulans faktörleri ve biyofilm yapımında azalma*
 - *İnflamatuvar sitokinlerde (TNF- α , IL8, IL4, IL1 β) ve nötrofil kemotaksisinde azalma*
 - *Silier hareketleri Aktive Etme*
 - *Lökosit Sayısında Azalma*
 - *Nötrofillerin Apoptozisinde Artma*

* J.Infect. Dis 1989;5:966, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998;42:1605, ERJ 1999;13:1371
Pediatric Pulmonology 2001;31:464

4.³ Makrolid Tedavisi -Azitromisin-

Makrolidlerden en sık tercih edilen ajan

P.aeruginosa ile kronik kolonize olan hastalarda solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve akut pulmoner alevlenmeleri azaltmak için

Enfeksiyon durumundan bağımsız olarak konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen tüm KF hastalarında

Azitromisin Proflaksisi

- Haftada 3 gün olarak (*tercihen Pazartesi, Çarşamba, Cuma*)
- 15 kg altındaki hastalarda *10 mg/kg* günde tek doz
- 40 kg altındaki hastalarda *250 mg* günde tek doz
- 40 kg ve üzerindeki hastalarda ise *500 mg* günde tek doz

Azitromisin Proflaksisi

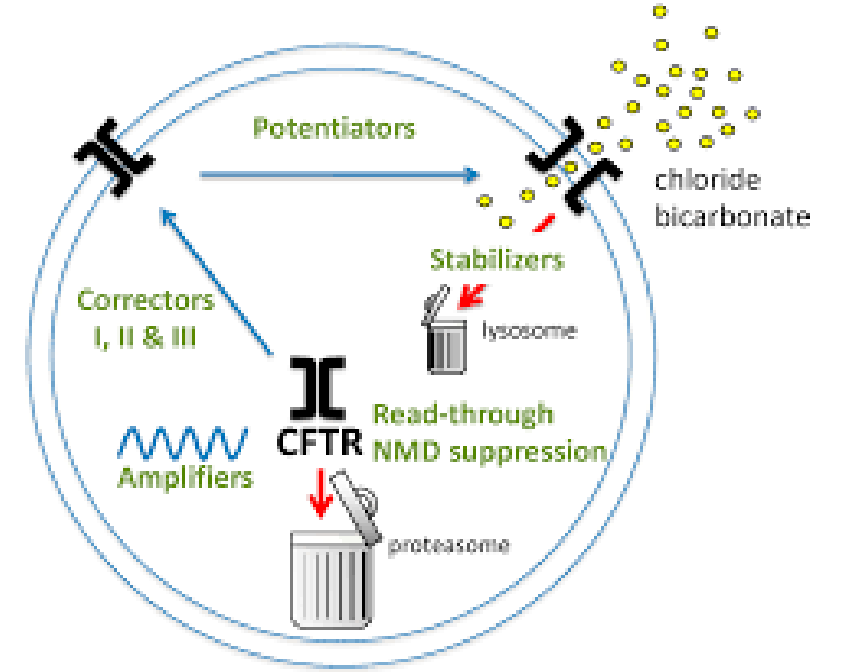
- Hastalar potansiyel yan etkilerinden haberdar olmalı
- Yavaş etki gösterdiğinden tedavinin 2. ayından itibaren etki beklenir.
- Tedaviye en az 4-6 ay devam edilmelidir, süre 12 aya kadar uzatılabilir.
- Çalışmalarda 2-4 yıl aralığında daha uzun süreli kullanan olgular da bulunmaktadır.
- Klinik yanıt yoksa 6. ayda tedavi kesilebilir.

Azitromisin Profilaksisi

- **Makrolid direnci** gelişme riski de göz önünde bulundurulmalıdır
- Azitromisin profilaksisinden önce ve tedavi sırasında **6-12 ayda bir** tüberküloz dışı mikobakteriler açısından taraması önerilmektedir.
- Tüberküloz dışı mikobakteri üremesi olduğunda tedavi kesilmelidir
- Tedavi sırasında yıllık karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir
- Ototoksiste riski nedeniyle yıllık Kulak, Burun ve Boğaz (KBB) muayenesi
- Tedaviye bağlı QTc uzaması görülebilir; bu nedenle hastalar tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında elektrokardiyografi (EKG) ile izlenmelidir.
- Elektrokardiyografide *QTc erkeklerde >450 ms veya kadınlarda >470 ms ise* Kardiyoloji ile konsülte edilmelidir.

4. KFTR Modulatörleri : Mutasyona Spesifik Tedaviler

- **Mutasyon spesifik protein tamiri**
- Dünyada 2012'den beri kullanımda
- Klinik ve radyolojik ciddi iyileşmeler
- Yayınlanan sonuçlar heyecan verici
- Aylık maliyetler çok yüksek (aylık~26 bin dolar)
- Haziran 2025 itibarı ile ' Trikafta ' SGK geri ödeme kapsamında

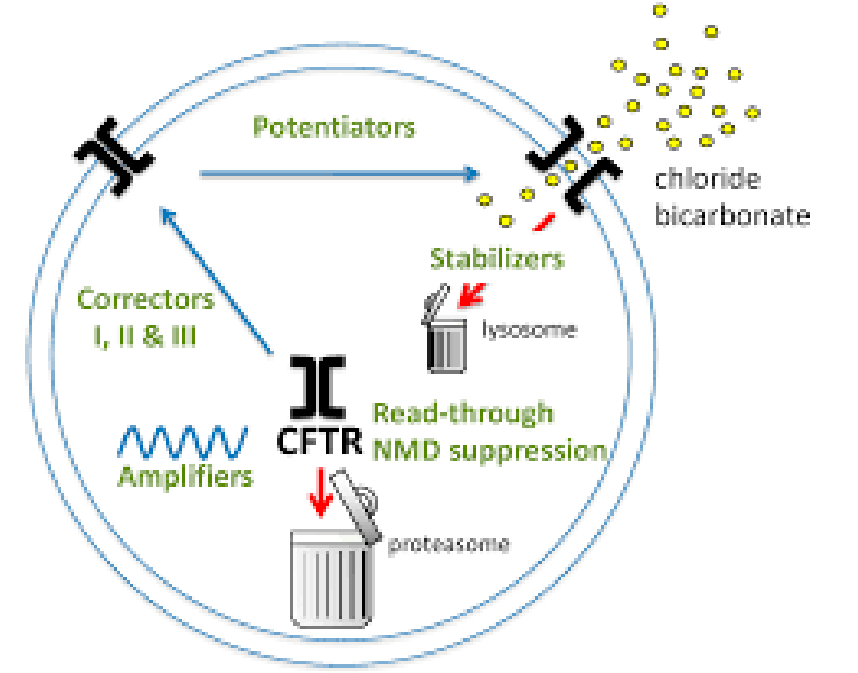


Cystic fibrosis-an example of personalized and precision medicine (review) 2019

Int.J.Mol.Sci 2021,22, 6193

4. CFTR Modulatorları : Mutasyona Spesifik Tedaviler

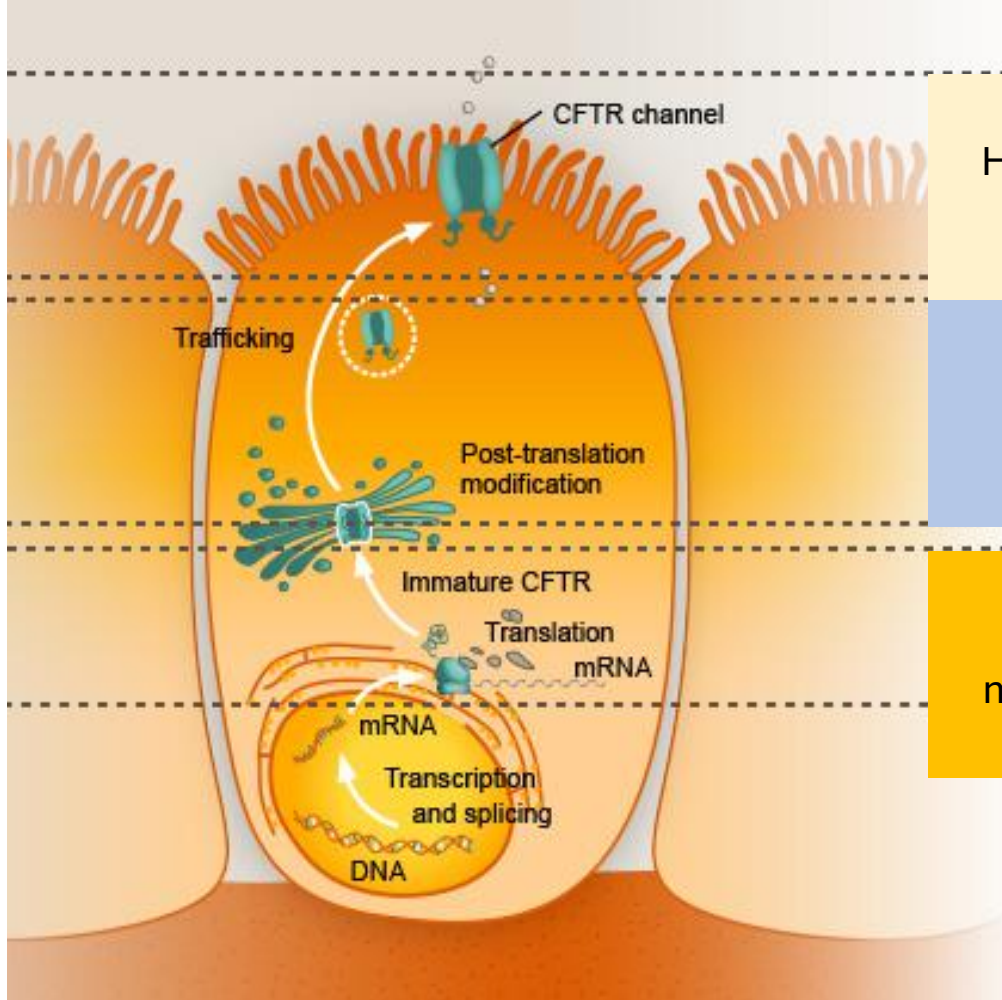
- CFTR modulatorları, CF'ye yol açan protein defektini düzeltmeye yönelik ilaçlardır.
- CFTR proteinin işlenmesi ve yüzeye transportunu kolaylaştırırlar.
- CFTR modulatorları, etki mekanizmalarına göre **potansiyatör ve düzeltici** olmak üzere iki alt gruba ayrılır
- Oral kullanılan ilaçlardır



Cystic fibrosis-an example of personalized and precision medicine (review) 2019

Int.J.Mol.Sci 2021,22, 6193

4. KFTR Modölatörleri: Mutasyona Spesifik Tedaviler



Potensiyatörler

Hücre yüzeyindeki KFTR kanalının fonksiyonunu artırır
(kanalın daha uzun açık olmasını sağlar)

Korrektörler

Fonksiyonel KFTR proteininin
hücre yüzeyine ulaşmasını sağlar
KFTR miktarını artırır

Üretim korrektörleri (Read through agents) (Amplifiers)

mRNA'daki prematür kodonların okunmasını artırarak
immatür KFTR protein miktarını artırır

4. KFTR Modölatörleri: Mutasyona Spesifik Tedaviler

Potansiyatörler

Ivacaftor
Deutivacaftor

Düzelticiler

Lumacaftor
Tezacaftor
Elexacaftor
Vanzacaftor

Amplifiye Ediciler

(klinik kullanımları henüz yok)



cftr modulators



Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Save

Email

Send to

Sort
by:

Publication date



Display options

MY CUSTOM FILTERS

2,999 results



Page

1

of 300



RESULTS BY YEAR



PUBLICATION DATE

☐ 1 year



1

Cite

[Modulators of anion channels and transporters as alternative therapeutic agents to normalize airway surface liquid in cystic fibrosis.](#)

Lipani A, Mascolo FL, Giuffrida S, Barreca M, Bivacqua R, Spanò V, Raimondi MV, Borrelli A, Venturini A, Guidone D, Genovese M, Montalbano A, Galiotta LJV, Barraja P.

Eur J Med Chem. 2026 Jan 15;302(Pt 2):118325. doi: 10.1016/j.ejmech.2025.118325. Epub 2025 Oct 31.

PMID: 41223568 [Free article.](#) [Review.](#)

Pharmacological **CFTR modulators**, able to rescue mutant **CFTR** trafficking and gating, have improved the clinical condition of many CF patients, particularly those with F508del mutation. However, there is a substantial number of patients with mutations unrespons ...

Kullanımda Olan KFTR Modölatörleri

Ivacaftor (**Kalydeco®**)

Lumacaftor + Ivacaftor (**Orkambi®**)

Tezacaftor + Ivacaftor (**Symdeko®**)

Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (**Trikafta®**)

Vanzacaftor + Tezacaftor + Deutivacaftor (**Alyftrek®**)

Hepsi FDA onaylı



Cystic fibrosis (CF)

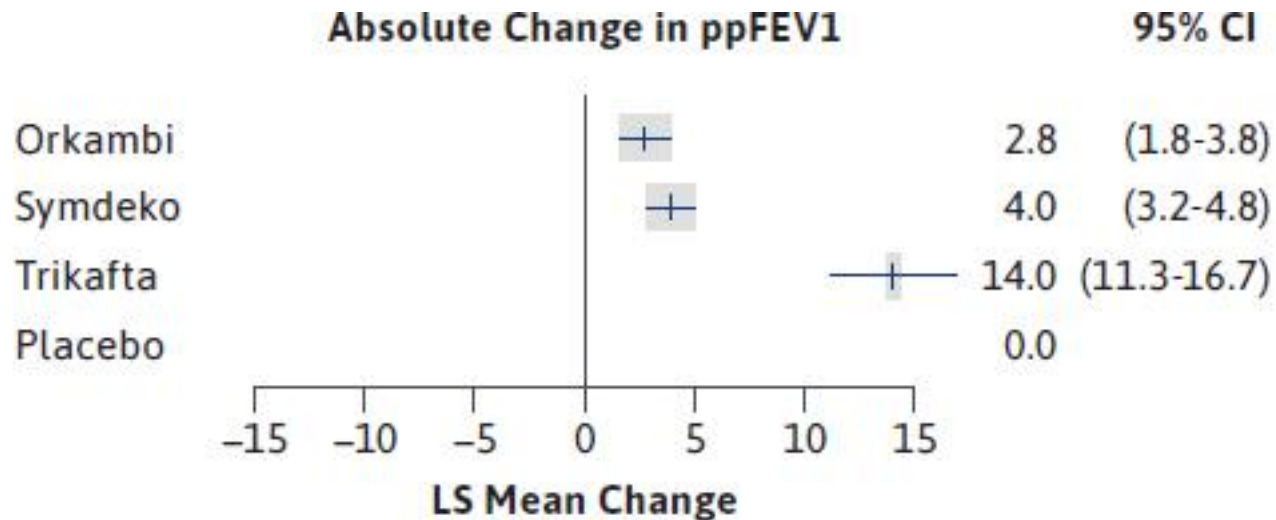


Vertex Pharmaceuticals – R&D / Pipeline

The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis

A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's
California Technology Assessment Forum

Jeffrey A Tice, MD; Karen M Kuntz, ScD; Kael Wherry, PhD; Matt Seidner, BS; David M Rind, MD, MSc;
and Steven D Pearson, MD, MSc



CF=cystic fibrosis; LS=least squares; ppFEV1=percent predicted forced expiratory volume in 1 second.

- SFT'lerde anlamlı düzelme
- FEV1 düşme hızında azalma
- Akut alevlenme sayısında azalma
- Beden kitle indeksinde artış
- Ter testinde düşme
- Yaşam kalitesi semptom skorlarında iyileşme

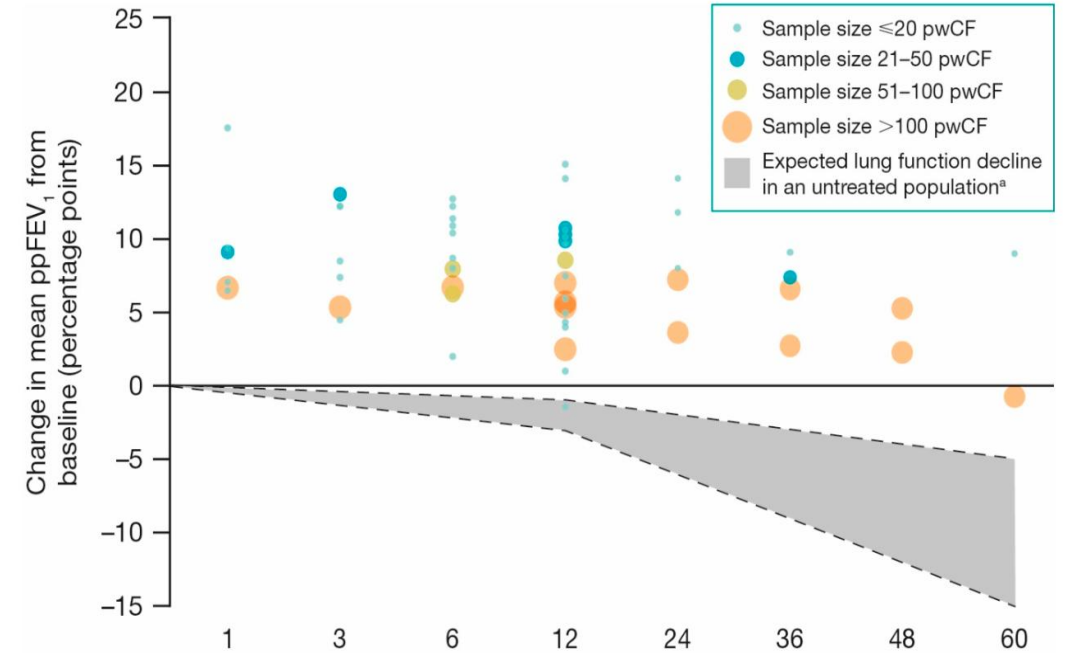
Review

Real-World Outcomes of Ivacaftor Treatment in People with Cystic Fibrosis: A Systematic Review

Jamie Duckers ^{1,*}, Beth Leshner ², Teja Thorat ³, Eleanor Lucas ², Lisa J. McGarry ³, Keval Chandarana ³ and Fosca De Iorio ⁴

Ivacaftor – FEV1

- **57 çalışma – Sistematiik Derleme**
- Ivacaftor ile 1. aydan itibaren FEV1’de artış (+)
- 12. ay sonunda FEV1'deki Ort. değışiklik % 5-10
- **FEV1 <%40, 2 çalışma; Ivacaftor ile anlamlı değışiklik**



Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis

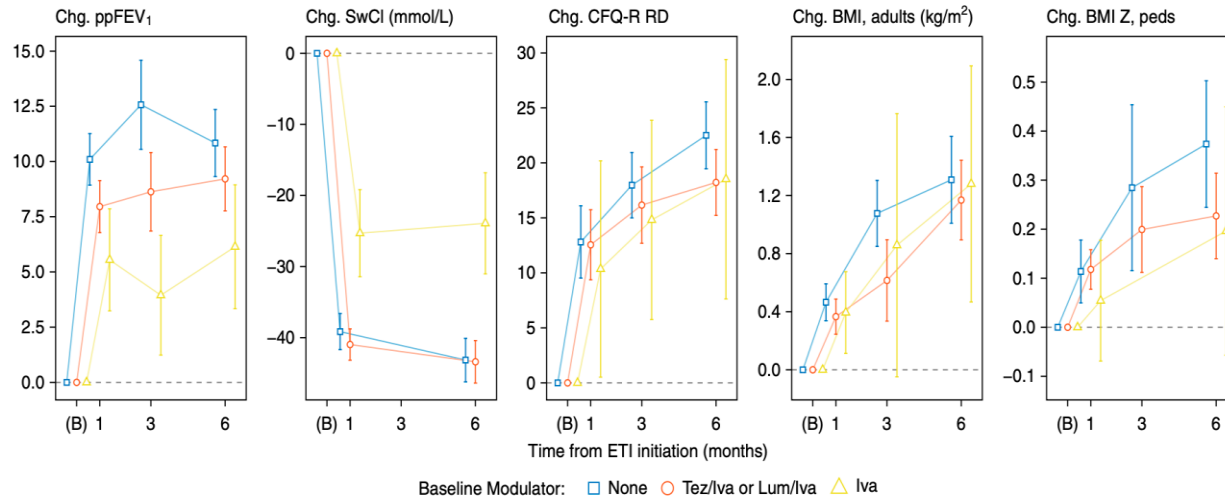
A Clinical Trial

David P. Nichols^{1,2}, Alex C. Paynter², Sonya L. Heltshe^{1,2}, Scott H. Donaldson³, Carla A. Frederick⁴, Steven D. Freedman⁵, Daniel Gelfond⁶, Lucas R. Hoffman^{1,7}, Andrea Kelly^{8,9}, Michael R. Narkewicz^{10,11}, Jessica E. Pittman¹², Felix Ratjen¹³, Margaret Rosenfeld^{1,14}, Scott D. Sagel¹⁵, Sarah Jane Schwarzenberg¹⁶, Pradeep K. Singh⁷, George M. Solomon^{17,18}, Michael S. Stalvey^{18,19}, John P. Clancy²⁰, Shannon Kirby², Jill M. Van Dalfsen², Margaret H. Kloster², and Steven M. Rowe^{17,18,19}; for the PROMISE Study Group

PROMISE Çalışması

Elexacaftor+ Tezacaftor+ Ivacaftor

ETI tedavisinin 6. ayında;



- ppFEV₁ % 9,76 (8,76-10,76) artış
- Skor: 20.4 puan (18,3 - 22,5) artış
- Ter Cl: - 41.7 mmol/L azalma. (-43.8 --39.6).
- BMI artış : erişkinde 1,2 kg/m² , adolesanlarda z skorunda 0,3 artış

** Ort ppFEV₁ :% 90.9 , ter Cl: 45.7 mmol/L, ort sol skoru: 90.5/100, BMI: 24.5 kg/m² (0.5 z- skor adolesan)

Ivacaftor Is Associated with Reduced Lung Infection by Key Cystic Fibrosis Pathogens

A Cohort Study Using National Registry Data

Freddy J. Frost^{1,2}, Dilip S. Nazareth^{1,2}, Susan C. Charman³, Craig Winstanley², and Martin J. Walshaw^{1,2}

¹Liverpool Adult Cystic Fibrosis Centre, Liverpool Heart and Chest Hospital NHS, Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom; ²Institute of Infection and Global Health, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom; and ³Cystic Fibrosis Trust, London, United Kingdom

KFTR modölatör tedavinin solunum yollarındaki bakteriyel patojenlere etkisi var mı?

- > 6 yaş, 276 hasta,
 - 6 yıl takip
 - Pseudomonas aeruginosa
 - Aspergillus
 - Staphylococcus aureus,
- } enf sıklığında azalma +
(kronik ve yeni enf)
- Burcholderia cepacia enf sıklığında azalma (-)



New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade?

Juliana Roda , Catarina Pinto-Silva, Iris A.I. Silva, Carla Maia, Susana Almeida, Ricardo Ferreira and Guiomar Oliveira

Ther Adv Chronic Dis

2022, Vol. 13: 1–11

DOI: 10.1177/
20406223221098136

© The Author(s), 2022.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Modölatör – Antiinflatuvar Etki

Ivacaftor :

NE, IL-8, IL-1 β düzeylerinde azalma

Siprofloksasinin antibakteriyel etkisini artırır

Human epididymis protein 4 (HE4) azalır (ivacaftor etki monitörizasyonu ve FEV1 ile ters korelasyon)

IVA-TEZ, IVA-LUM:

: IL-18 ve TNF- α azalma

IL-1 β düzeylerinde azalma (yalnızca IVA-TEZA ile)

HE4 ve IL6 düzeylerinde azalma (IVA-LUMA, bronş epitel hücrelerinde)

IVA-TEZ-ELX:

Bronş epitel hücrelerinde proapoptotik ve proinflatuvar olaylardan sorum 6 farklı seramid düzeylerinde azalma

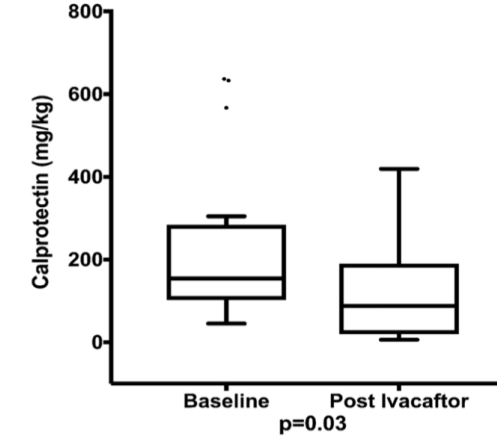
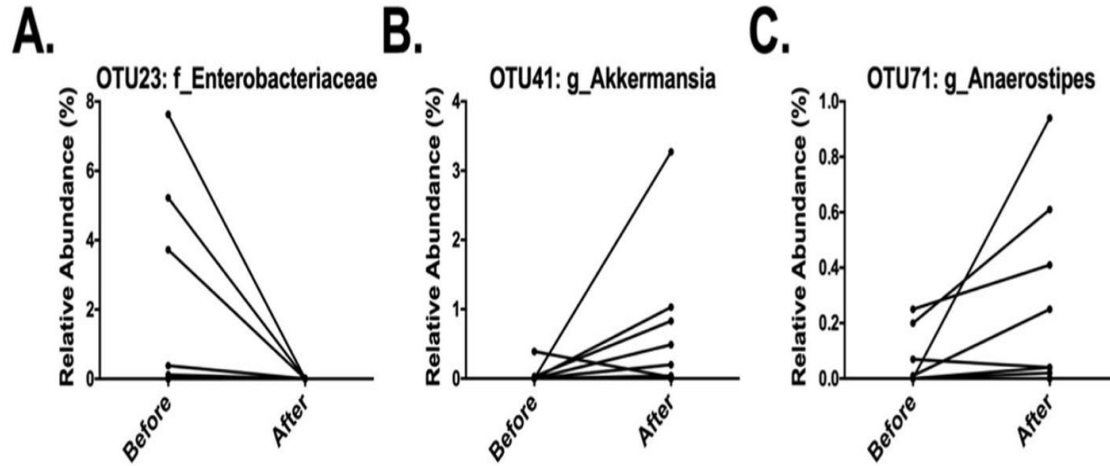
Impact of CFTR modulation with Ivacaftor on Gut Microbiota and Intestinal Inflammation

Received: 18 June 2018

Accepted: 9 November 2018

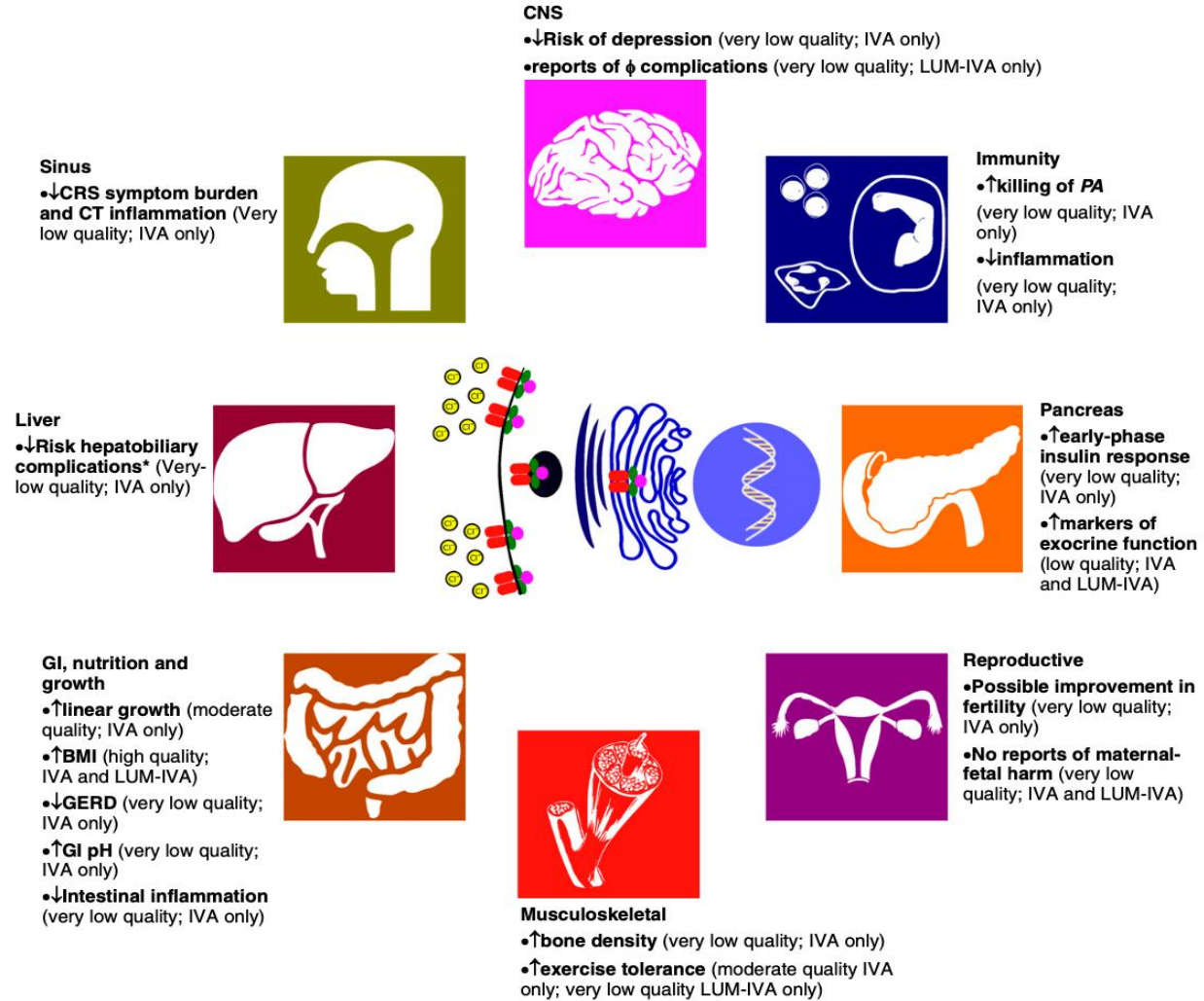
Chee Y. Ooi^{1,2,3}, Saad A. Syed^{4,5,6}, Laura Rossi^{4,5,6}, Millie Garg¹, Bronwen Needham¹, Julie Avolio⁷, Kelsey Young⁷, Michael G. Surette^{4,5,6} & Tanja Gonska^{7,8}

Modölatörlerin Mikrobiyotaya Etkisi



Ivacaftor tedavisi sonrası ;

- Akkermansia'da artış, Enterobacteriaceae'de azalma
- Barsak inflammatuar markerları (kalprotektin ve pürivat kinaz) düzeyinde belirgin azalma



Tüm diğer sistemlerde iyileşme ile ilgili düşük ve orta düzey kanıtlar var!

KFTR Modölatör Tedaviye Yanıtı Değerlendirme

• 3. Ay

- FEV1 $\geq$ % 5 artış (stabil dönemde ölçüm yapılmalı)
- Ter Cl düzeyinde bazale göre %20 / 20 mmol/l azalma
- Solunum semptom skorunda en az 4 puan artış
(CFQ-R: Solunum Alanı ile ölçüldüğü üzere)

• 12. Ay

- Yan etkinin olmaması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı
 - Pulmoner alevlenme sıklığında (IV/ oral tedavi gerektiren) %20 azalma
 - Solunum fonksiyonundaki düşüş hızının stabil kalması
 - Nutrisyonel durumda iyileşme
 - Radyolojik bulguların iyileşmesi veya BT bulgularının stabil seyretmesi

Modölatör Tedavi Yan Etkileri

- Genel olarak iyi tolere edilir
- En sık bildirilen yan etkiler,
 - *baş ağrısı,*
 - *nazal/sinüs konjesyonu,*
 - *rinore, üst solunum yolu enfeksiyonu, boğaz ağrısı,*
 - *karın ağrısı, diyare, bulantı,*
 - *döküntü*
 - *baş dönmesidir.*
- En korkulan yan etki karaciğer enzim yüksekliği

Modülatöre Uygunsuz Hastaların Tedavisi

KFTR stabilitesini artıran ilaçlar: Cavosonstat, PTI-478

Read through (prematür stop kodonların fazla okunması: Ataluren

Amplifiers : PTI-801

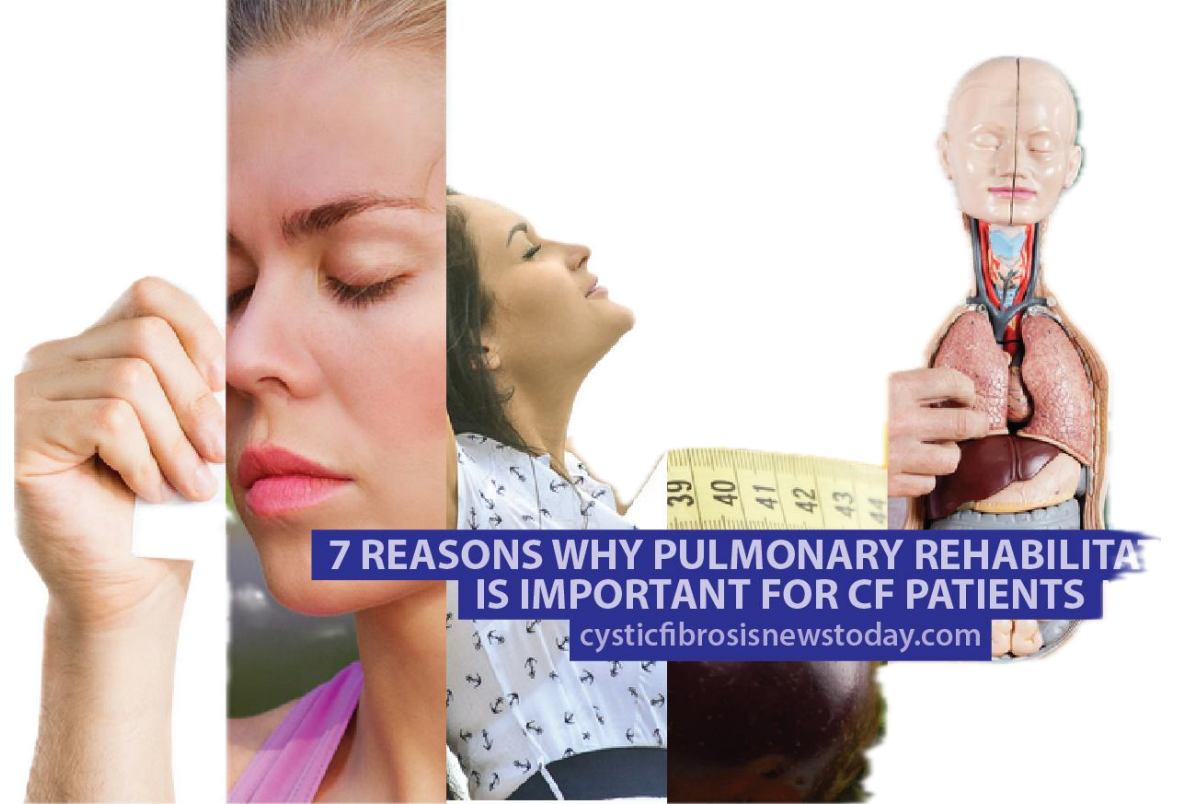
KFTR kanalının bypas edilmesi: TMEM16A, Anoctamin 1, Denufosol, VX-371

Gen tedavisi, mRNA

Organoidler

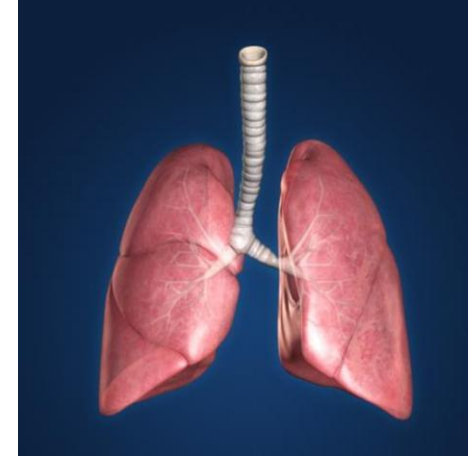
5. Pulmoner Rehabilitasyon

- Nefes darlığı tarifleyen hastalara pulmoner rehabilitasyon önerin.(mMRC skoru $\geq$ 1)
- **En az 6-8 hafta**
- Pulmoner rehabilitasyonun etkilerini uzatmak için inspiratuar kas egzersizlerini düşün.
- **Düzenli olarak günde 2 kez yapılan solunum fizyoterapisi öneriliyor**
- 30 dk'dan fazla yapılması önerilmiyor



6. KF-Akciğer Transplantasyonu

- **FEV1 değeri $\leq$ %30 veya FEV1'de hızlı bir düşüş**
- Oksijen tedavi ihtiyacı ve hiperkapni
- IV antibiyotik tedavisine yeterli yanıt vermeyen sık pulmoner alevlenmeler
- Dirençli ve/veya tekrarlayan pnömotoraks
- Hayatı tehdit eden, tekrarlayan hemoptiziler



Son Söz

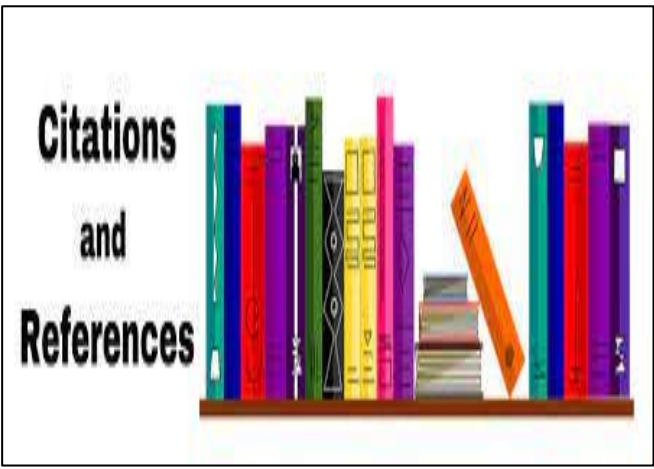
Türkiye’de tanılı ve ECFS’ye ve UKSS’ye kayıtlı yaklaşık 2000 KF hastası varken, tanı konulmamış çok sayıda hasta olduğu tahmin edilmekte.

Bronşektazisi ve nedeni açıklanamayan kronik akciğer hastalığı veya malabsorbsiyonu olan tüm adolesan ve erişkinlere ter testi yapılmalıdır.

KF tanısının erişkin çağa kadar konulamamış olduğunu düşünmek tanı için ilk adım!

Erişkin göğüs hastalıkları kliniklerinde bu hastaların izlemleri için hazırlık yapılmalı (ortak yaklaşımlar, protokoller, standartlar)

KF bir çok organ ve sistemi ilgilendirdiğinden, multidisipliner ortak bir izlem geremekte



<https://www.mdpi.com/journal/antibiotics>

 **antibiotics** 

Review
Current and Emerging Inhaled Antibiotics for Chronic Pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* Infections in Cystic Fibrosis

Danni Li and Elena K. Schneider-Futschik * 

 **antibiotics** 

Review
Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives

Giovanni Taccetti ^{1,*}, Michela Francalanci ¹, Giovanna Pizzamiglio ², Barbara Messori ³, Vincenzo Carnovale ⁴, Giuseppe Cimino ⁵ and Marco Cipolli ⁶



 **Cochrane Library**
Cochrane Database of Systematic Reviews

Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis (Review)

Langton Hewer SC, Smith S, Rowbotham NJ, Yule A, Smyth AR

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis
Royal Brompton Hospital

Royal Brompton & Harefield 
NHS Foundation Trust

Available on
www.rbht.nhs.uk/childrencf
& APP download

2020
3rd edition


A lifetime of specialist care

**Teşekkür
Ederim**





UASK 2026

Uluslararası Katılımlı



AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

25-28 MART 2026

Sueno Deluxe Hotel, Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

oct
MICE

Organizasyon Sekreteryası
OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.
19 Mayıs Mah. Büyükdere Caddesi
Balçık Tarlası Sok. Tanlı Han No: 1 Kat: 2 Şişli/İstanbul
Tel: +90 212 291 15 05 • +90 541 620 20 91
info@asyoduask2026.com

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği
İlkiz Sokak No: 17/5 Sıhhiye, Çankaya/Ankara
Tel: +90 312 232 01 26
asyod@asyod.org

www.asyoduask2026.com