

Kistik Fibroziste İnhaler Antibiyotikler & Antiinflamatuvar Tedaviler

Hatice SELİMOĞLU ŞEN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.D, Diyarbakır

Uluslararası Katılımlı Akciğer Sağlığı Kongresi

5-6 Nisan 2025, Antalya



Kistik Fibrozis Nasıl Bir Hastalık?

Birden çok sistemi etkiler.

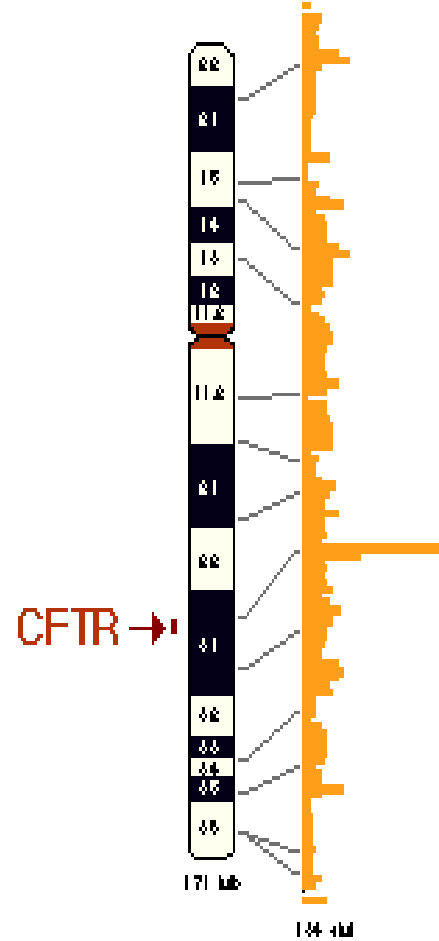
Solunum Sistemi, GİS, Ter Bezleri, Pankreas, Üreme Sistemi

Çocuk ve genç erişkinlerde; yüksek mortalite ve morbidite

Otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalık

Kistik Fibrozis Geni

- 1989 yılında 7. kromozomun uzun kolunda tanımlanmış
- Salgıladığı protein; **1480 aa “KF Transmembran Regulator” (KFTR) proteini**
- Bu proteindeki mutasyonlara bağlı hastalık
- Bu gende **2100’den fazla mutasyon** tanımlanmış
- En sık mutasyon Delta F508
- CFTR 1, CFTR 2, France veri tabanı

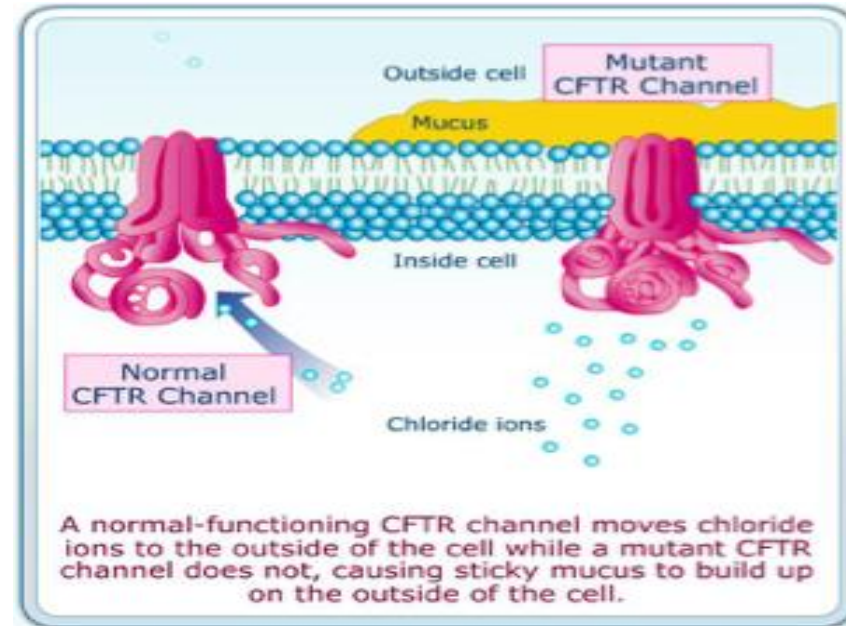


KFTR Proteini nerelerde?

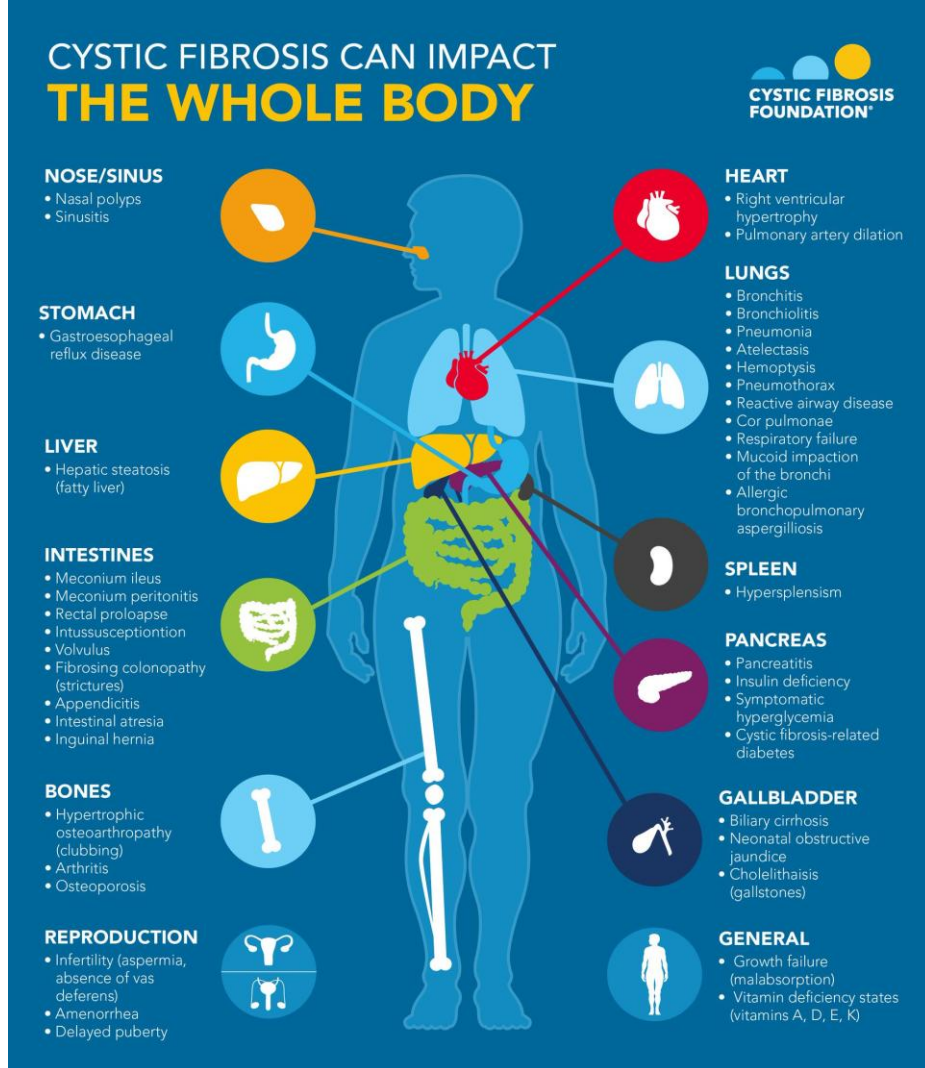
- **Solunum yolu epitel hücrelerinde**
- Apikal membranlarda
- İntrasellüler organellerin membranlarında
- Pankreas
- Tükrük bezi
- Ter bezi
- Bağırsak
- Üreme sistemi

KFTR Mutasyonu Sonucu Ne Olur?

- Egzokrin dokulardaki klor kanal deęişiklikleri
- **Klorür, sodyum ve bikarbonat iyonların transport bozukluğu** ile akciğerler, pankreas, karaciğer, bağırsak ve üreme organlarında **koyu yapışkan sekresyonlar**
- Ter bezlerinden tuz atılımının artması
- Nihai olarak çoklu organ bozuklukları



KF - Organ Tutulumları

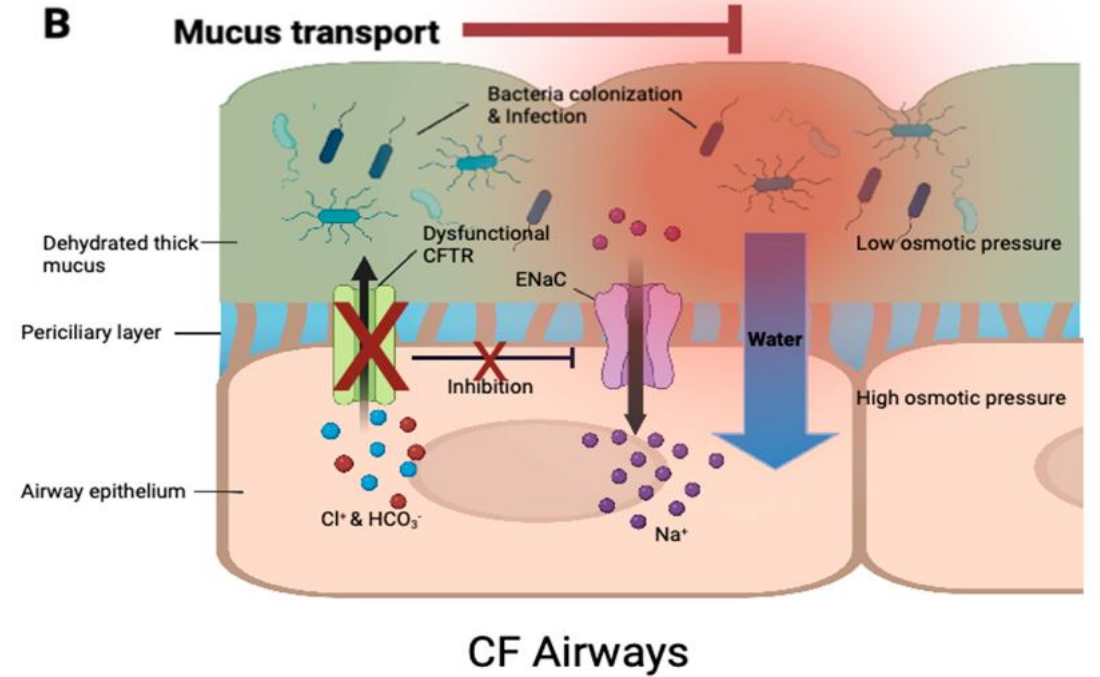
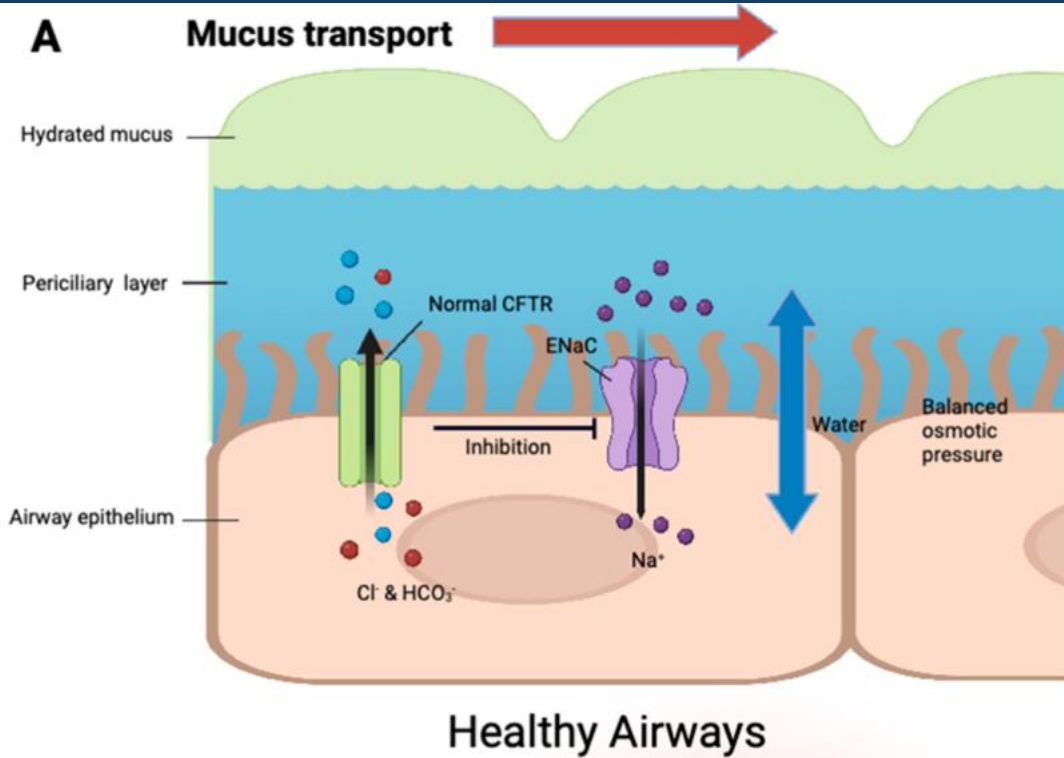


En sık tutulan, yaşam süresi ve kalitesini belirleyen organ akciğer

Solunum Yolu Nasıl Etkilenir?

- *Hava yolu yüzey sıvısı azalır*
- *Mukosiliyer transport bozulur*
- *Distal hava yollarında kalınlaşmış mukus birikir*
- *Kalıcı prodüktif öksürük, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, inflamatuvar hücrelerin birikmesi ve içeriklerinin salınması*
- *Erken dönemde, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide peribronşiyal duvar kalınlaşması ve havalanma artışı*
- *Bronşiyal duvarlarda hasara, kıkırdak desteğinin ve kas tonusunun kaybı ve sonunda bronşektazi gelişimi*

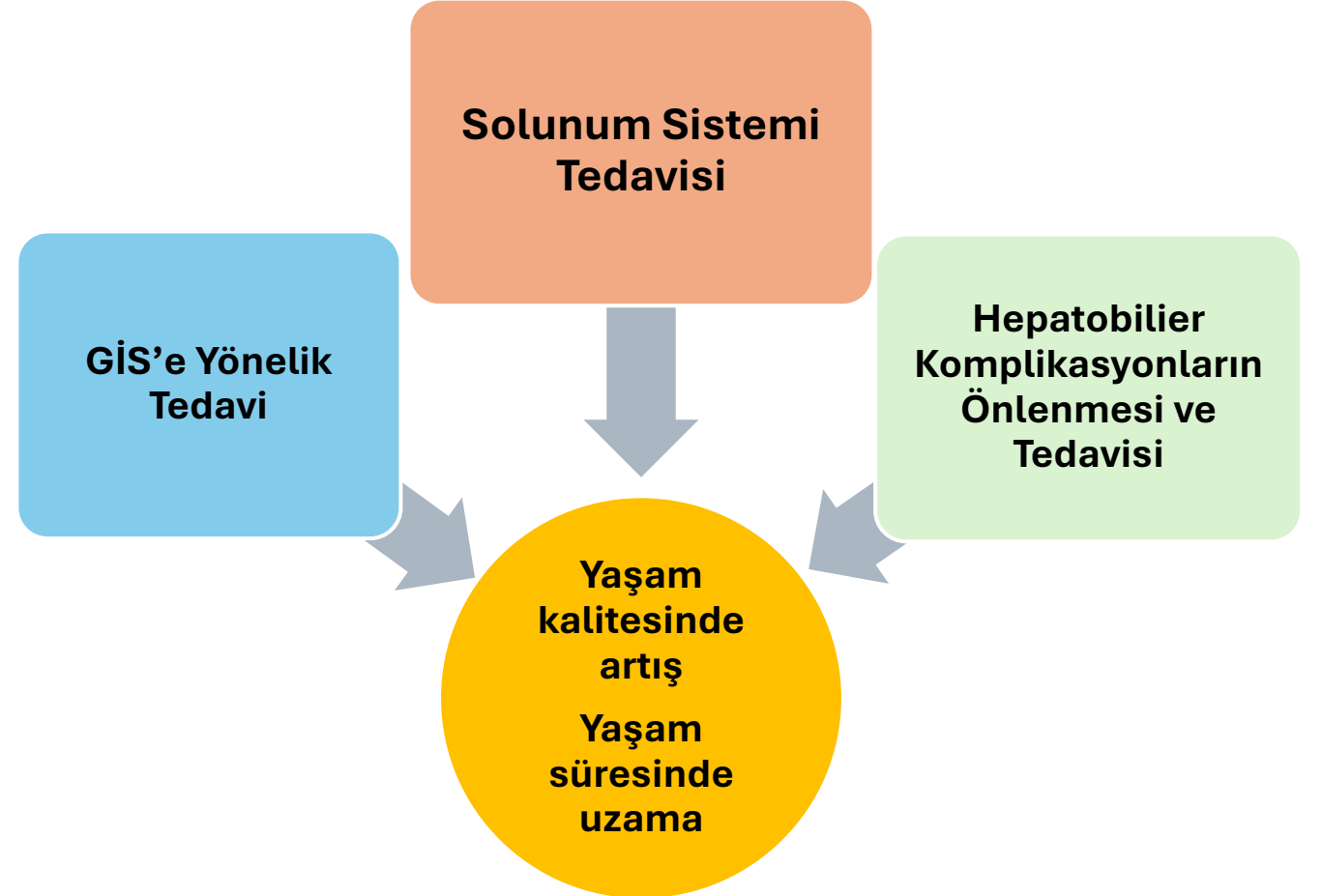
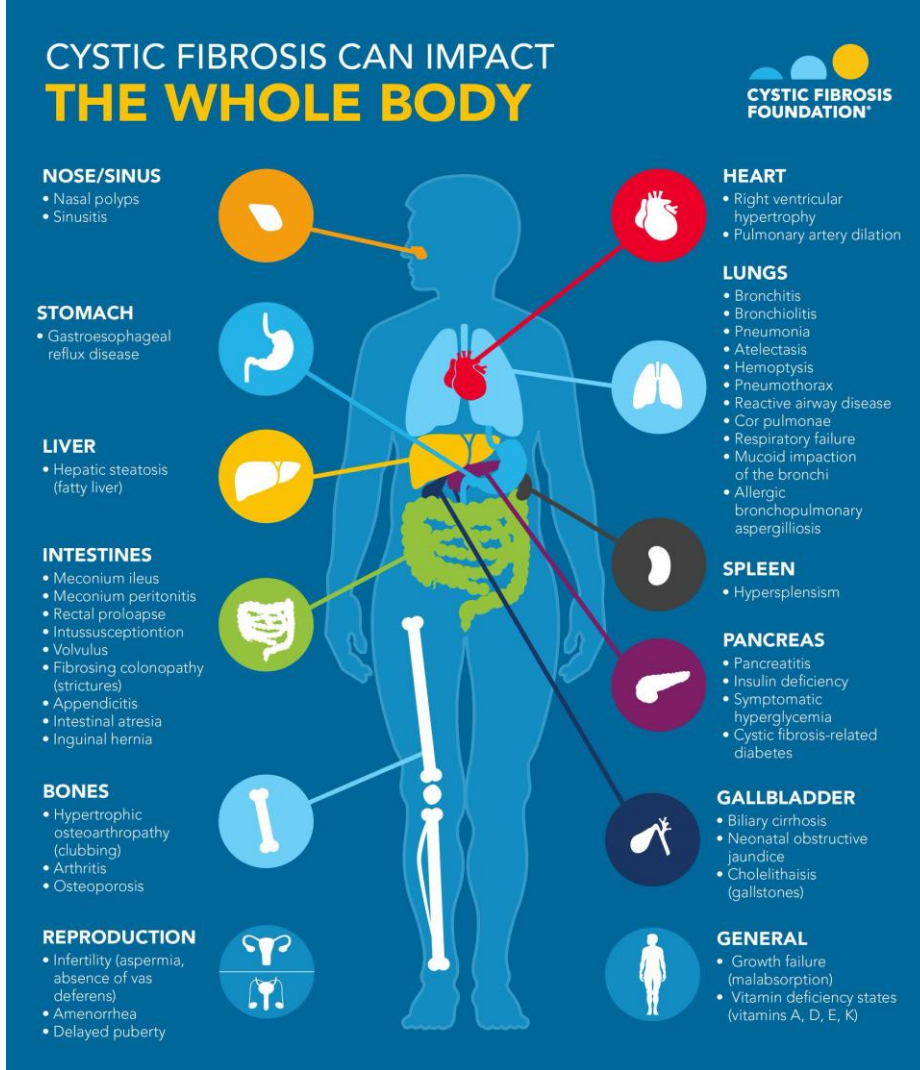
Sağlıklı Havayolu & KF'li HavaYolu



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

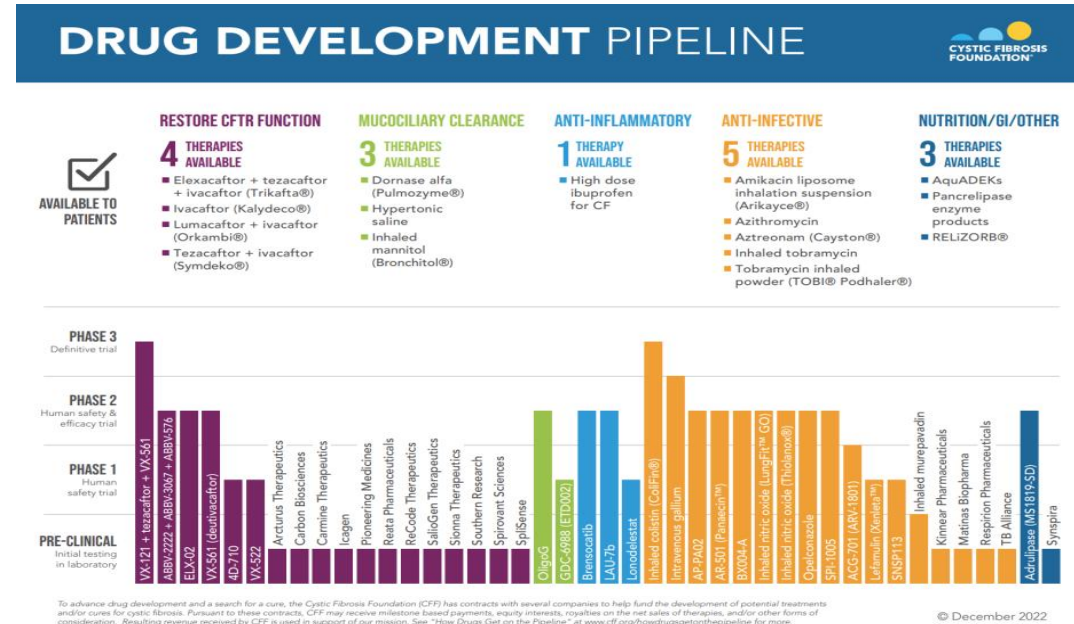
B) KF'li hava yollarında, işlevsiz veya yok olan CFTR ile yüksek hücre içi ozmotik basınç nedeniyle aşırı su içeri çekilir, bu da mukus dehidratasyonuna, siliyer temizleme başarısızlığına, patojen kolonizasyonuna ve sonunda pulmoner enfeksiyonlara yol açar.

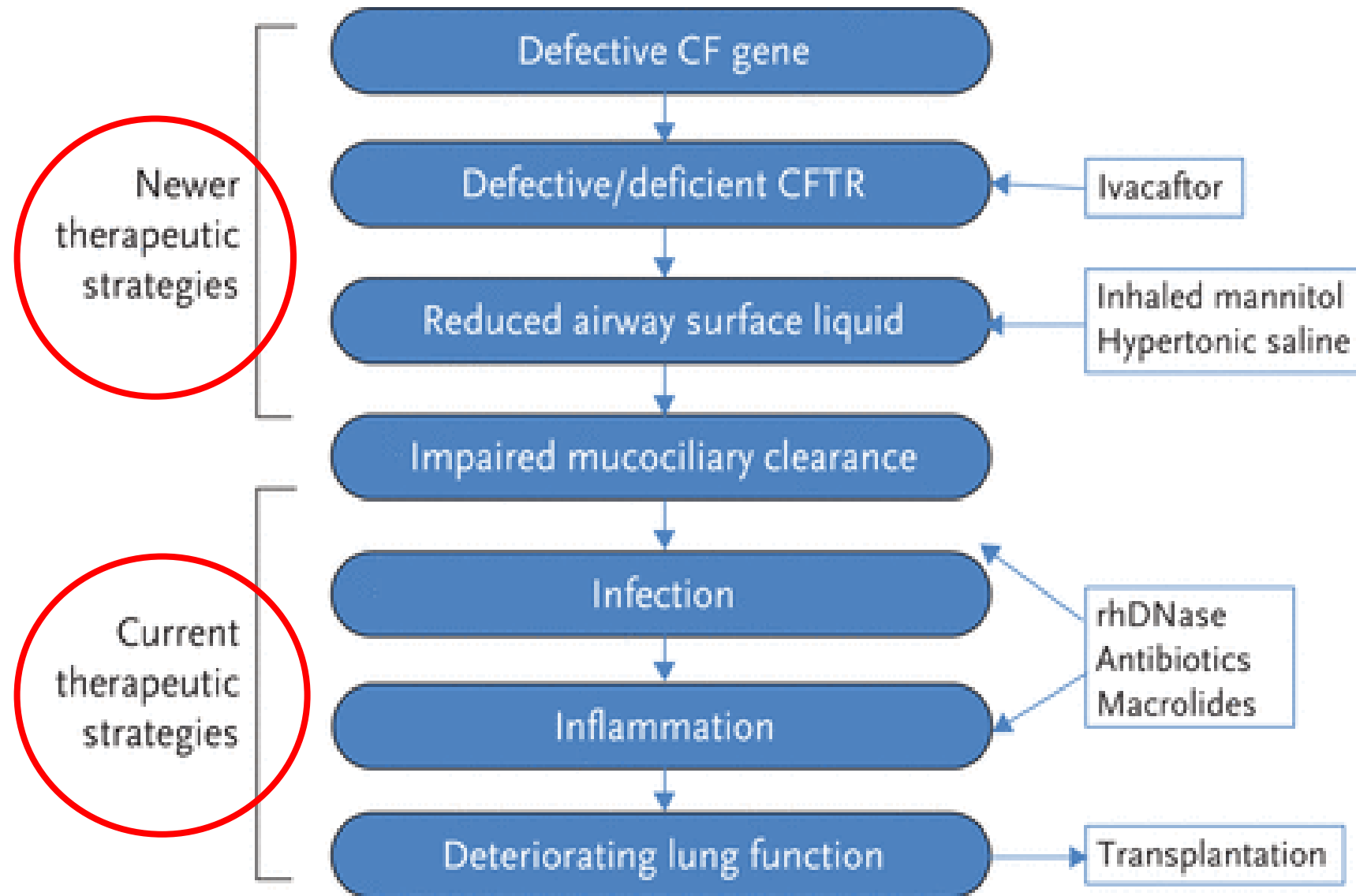
KF'de Tedavi Hedefi



Solunum Sistemi Tedavisi

1. Havayolu klirensinin sağlanması
2. Enfeksiyonların tedavisi
3. Enflamasyonun tedavisi
4. KFTR Modölatör Tedaviler
5. Pulmoner rehabilitasyon
6. Akciğer transplantasyonu





KF Solunum Yolu Tutulumunda Mikrobiyolojik Etkenler

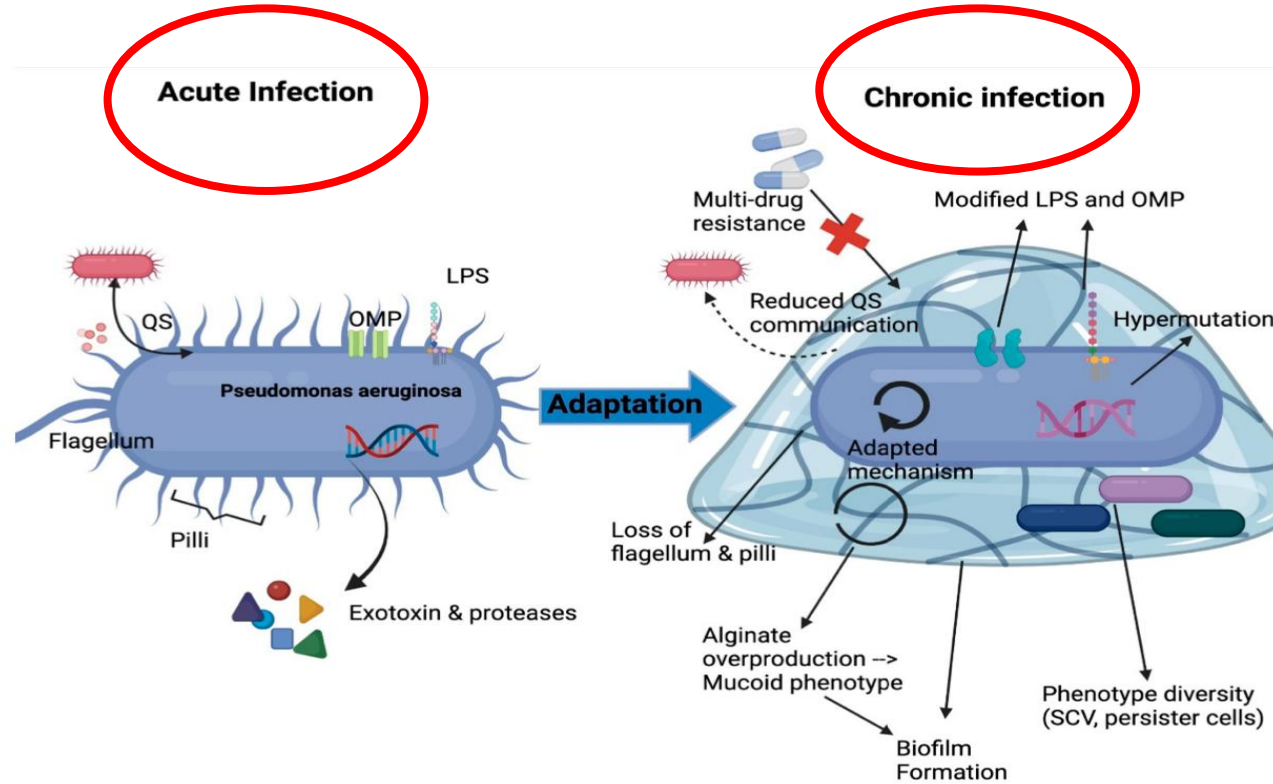
- KF 'de solunum yolu enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni
- Eradike edilmesi oldukça güç **polimikrobiyal** enfeksiyonlar
- Erken çocukluk döneminde *Staphylococcus aureus* sık
- Erişkinlerde ise en sık *Pseudomonas aeruginosa* etken
- Erişkinde Achromobacter spp., Sterotrophomonas 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

Pseudomonas Aeruginosa

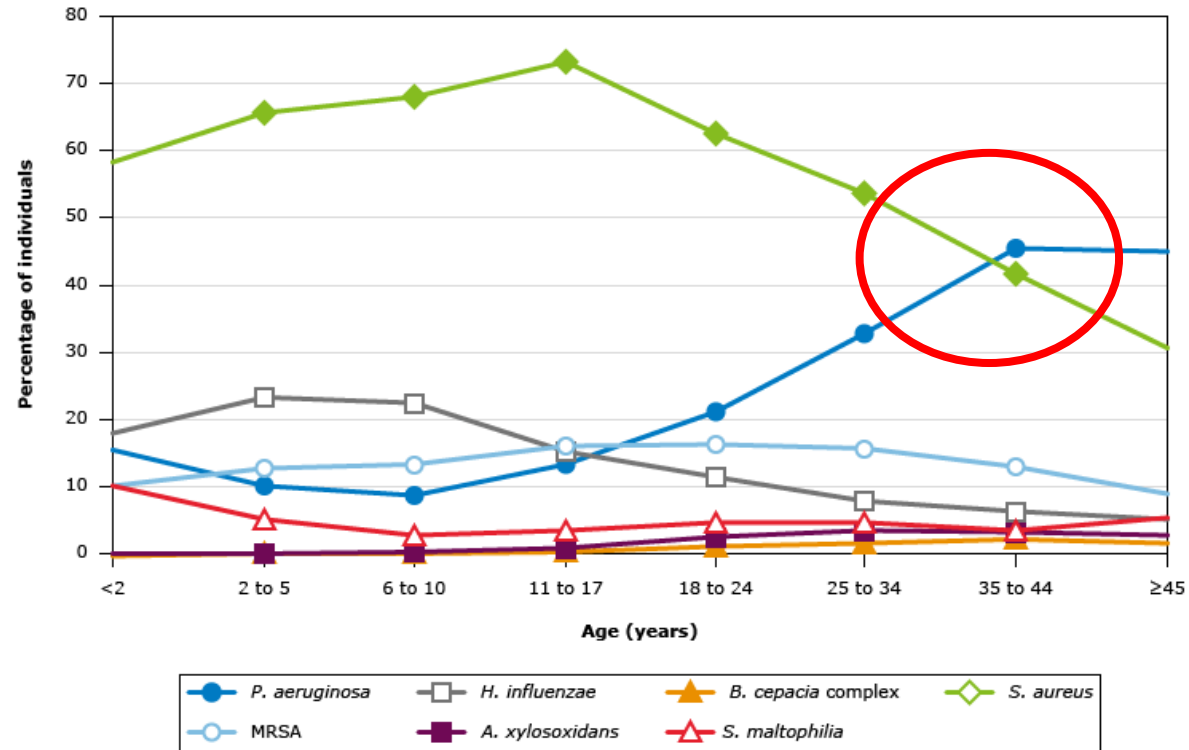
- *Pseudomonas Aeruginosa* (*P. aeruginosa*) **hareketli, nonfermantatif gram negatif** bakteridir
- İnsan için fırsatçı patojendir.
- **Flagella yapısı** sayesinde hareket edebilir.
- **Pili yapısı** sayesinde ise solunum yolu epitel hücrelerine tutunabilir.
- **Alginate ekzopolisakkaritleri** sayesinde **biyofilm tabakası** oluşturabilir.
- Biyofilm, *P. aeruginosa*'yı daha dirençli bir patojene dönüştürerek **kalıcı kolonizasyon ve kronik enfeksiyona** sebep olur
- İlk klinik izolatları, **non- mukoid** özellikte ve çoğu antibiyotiğe duyarlıdır.
- Yıllar içinde **biyofilm oluşumu ile beraber mukoid fenotipe** dönüşüm, bakterinin konak bağışıklığı ve antibiyotiklere karşı direncini arttırır.

Pseudomonas Aeruginosa Adaptasyon

P. aeruginosa'nın akciğer ortamında kronik enfeksiyona yol açan adaptasyon mekanizmaları



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



Erişkin KF'lilerde *P. aeruginosa* oranlarında belirgin artış.

The graph shows the proportion of individuals in various age groups who had positive cultures for each of these bacterial species during 2023.

A. xylosoxidans: *Achromobacter xylosoxidans*; *B. cepacia* complex: *Burkholderia cepacia* complex; *H. influenzae*: *Haemophilus influenzae*; MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*.

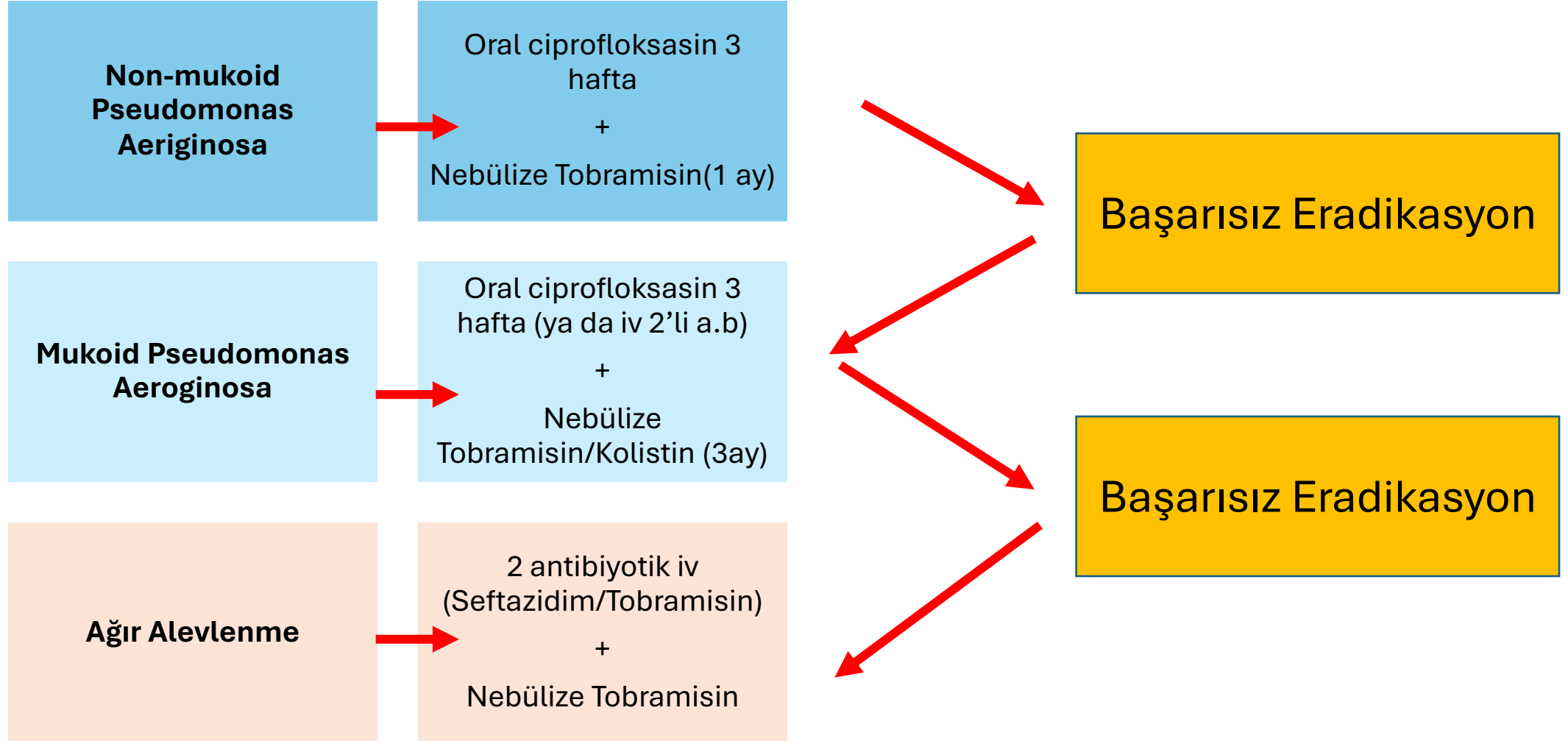
Adapted with permission from: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2023 Annual Data Report, Cystic Fibrosis Foundation 2024. Copyright © 2024 Cystic Fibrosis Foundation.

UpToDate®

KF'de Solunum Sistemi Enfeksiyonu Tedavisi

- **KF'de “Pulmoner Alevlenme”** ile solunum semptomlarında akut kötüleşme atakları olabilir
- **Expanded Fuchs Kriterleri**’nde 4 yada daha fazla semptomun varlığı alevlenme kabul ediliyor.
- Pulmoner alevlenmelerde **sistemik ve/veya inhalasyon yolu** ile çeşitli kombinasyonlarda verilen antibiyotik kullanımı ile etkin tedavi
- Özellikle kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan hastalarda inhale antibiyotiklerin kullanımı önem taşımaktadır.

Akut Atakta Pseudomonas Eradikasyonu

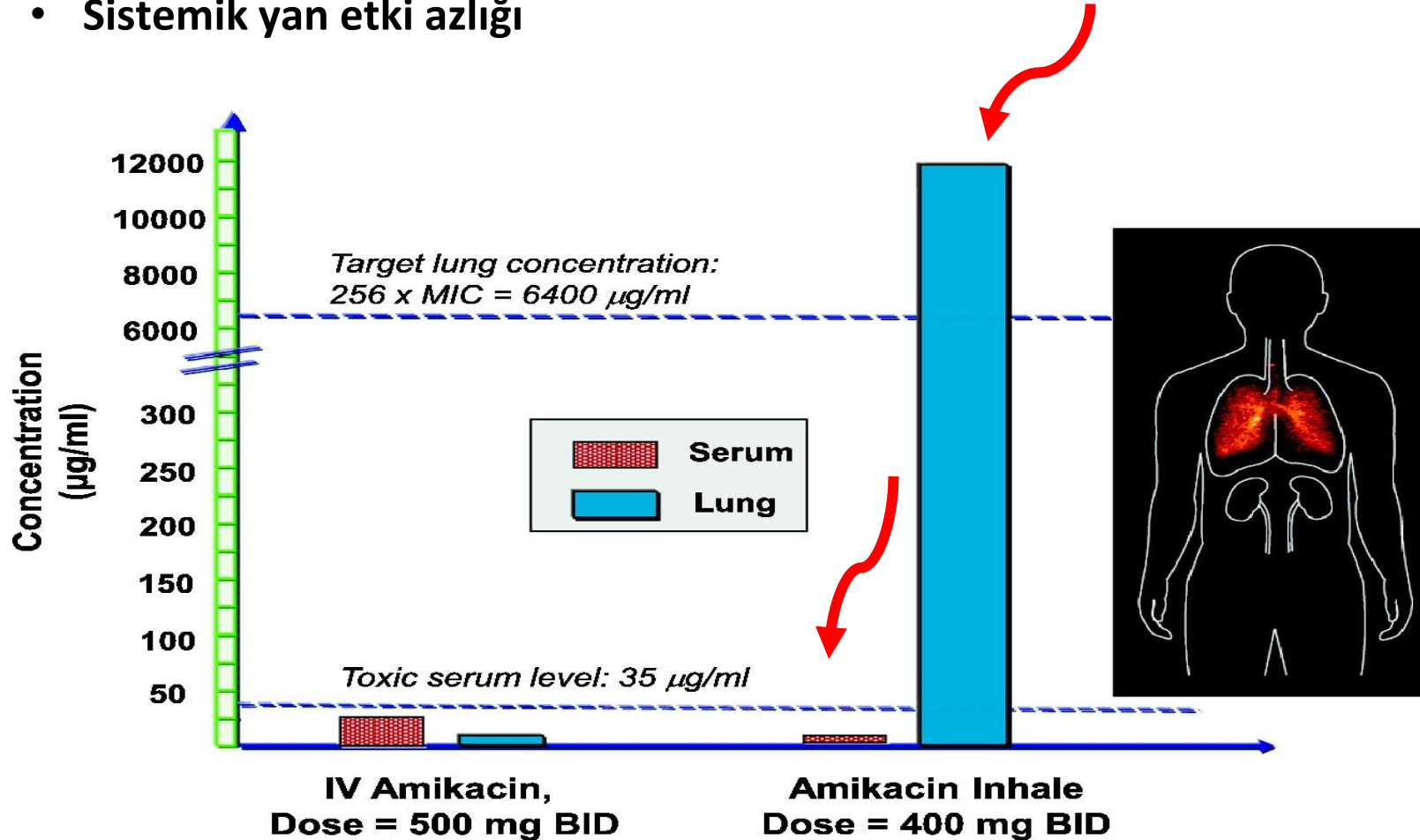


Kronik Pseudomonas Enfeksiyonu

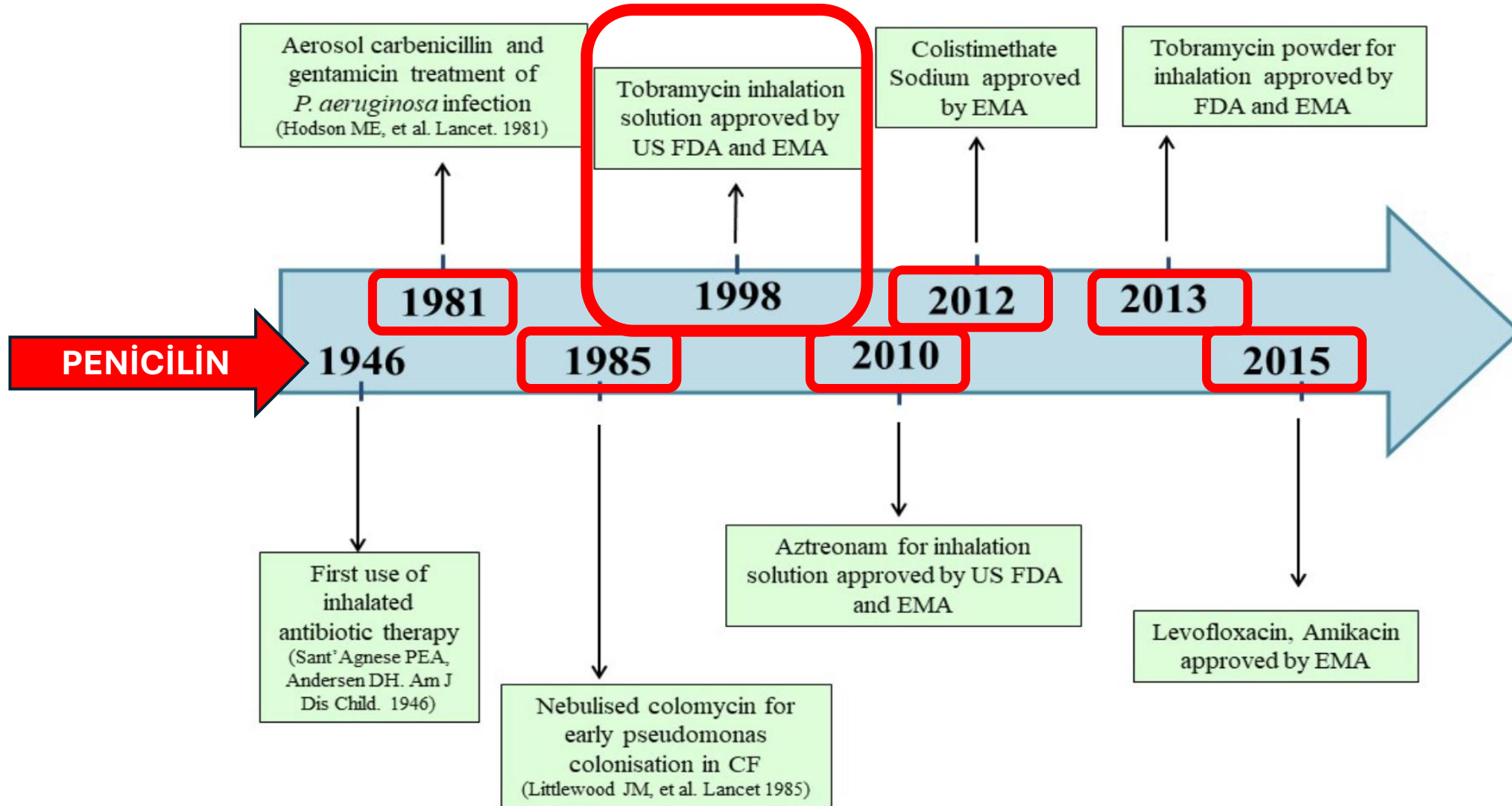
- Kronik kolonizasyon tanısı akciğerden elde edilen mikrobiyolojik (derin boğaz sürüntüsü ya da balgam) örneklerde, **6 aydan uzun sürede, en az 1 ay arayla ardarda alınan 3 örnekte ya da; son 1 yılda alınan örneklerin %50'sinden fazlasında *P. aeruginosa* üremesi** ile konulmaktadır .
- Uzun dönem inhale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

Neden İnhaler Antibiyotik?

- Akciğerde hedeflenen yüksek antibiyotik konsantrasyonu
- Sistemik yan etki azlığı



Inhaler Antibiyotik Tedavisi Tarihçe



İnhaler Antibiyotikler

Tobramisin

Gentamisin

Siprofloksasin

Amfoterisin B

Seftazidim

Rifampisin

Pentamidin

Aztreonam

Kolistin

Levofloksasin

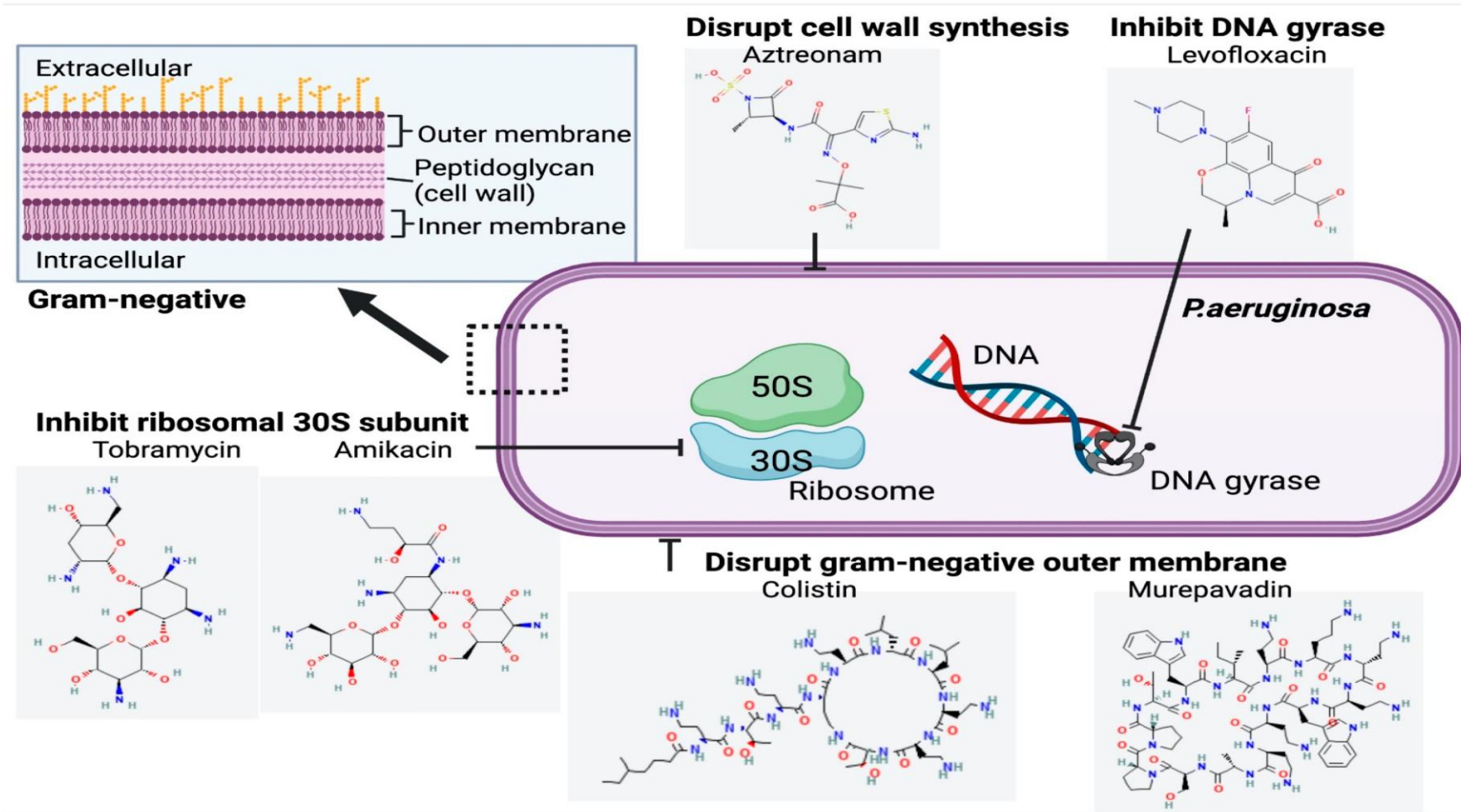
Amikasin

Fosfomisin/amikasin

Amfoterisin B

Vankomisin

Inhaler Antibiyotiklerin *P. Aeruginosa*'ya Etki Mekanizmaları



İnhale Antibiyotik Ne Zaman?

- İn hale antibiyotikler, KF hastalarında **kronik psödomonal solunum yolu enfeksiyonlarının** tedavisi için standart bakımdır.
- *Ancak 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 iletilebildiğinden, kronik enfeksiyonların tedavisi için, sistemik tedaviye göre avantajlar sunar.

Tobramisin

- *P. aeruginosa* kronik kolonizasyonu ve erken eradikasyonu için tüm dünyada en çok kullanılan inhale antibiyotiktir.
- mRNA ile bakteriyel küçük 30S ribozomal alt birimi arasındaki başlatma kompleksinin oluşumuna müdahale ederek protein sentezinin başlatılmasını engeller,
- Aminoglikozid türevi bir antibiyotiktir.
- Akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede, alevlenme ve bakteri yükünü azaltmada ve yaşam kalitesini artırmada etkili olduğu gösterilmiştir (*).

*Moss RB. Chest 2002; 121: 55-63
Murphy TD. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 314-20.

Tobramisin

- KF'li hastaların, 2 yıllık aralıklı tobramisin inhalasyon solüsyonu (TİS) ile tedavi süresi boyunca, **akciğer fonksiyonları ve kilo alımlarının** iyileştiği görülmüştür (*).
- TİS'nun **bir ay arayla inhale** uygulanmasıyla, *P. Aeruginosa* kronik kolonizasyonu olan hastalarda FEV1'de, tedavi öncesi değerlere göre anlamlı artış , akut alevlenme ve hastanede yatma oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır(*).
- KF tanılı, 6 yaş üstü hastalarda **kronik kolonizasyon** gelişince
 - günde 2 kez 300 mg inhale tobramisin, 28 gün uygulanıp 28 gün ara verme şeklinde tekrarlayan sikluslar
 - 24 hafta kullanılmış
 - kolonizasyon sayısında azalma, solunum fonksiyon testi değerlerinde iyileşme saptanmıştır (*).

*Murphy TD. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 314-20.

Brennan AL, Pediatr Pulmonol 2004;37: 87-98.

Hodson ME. Eur Respir J 2002; 20: 658-64.



Tobramisin



Kullanım Şekli ve Dozu

- Nebülize Tobramisin, her yaş grubu için ;
 - **2*300mg /gün**
- **Kuru toz inhale tobramisin (TOBİPodhal®)**
 - **28 mg kapsüller** halinde bulunur.
 - Günde iki kez, 4'er kapsül şeklinde kullanılır (**2*112 mg/gün**)
- Kuru toz inhaler tobramisin ülkemizde yok.
- Her iki formda da bu tedavi, tekrarlayan sikluslar ile, 28 gün boyunca verilir, ardından 28 gün boyunca ilaç kullanılmaz

Tobramisin

- **Yan etki;**

- *bronkospazm*
- *öksürük,*
- *seste kabalaşma,*
- *kulakta çınlama (çoğunlukla geçici)*
- *burun akıntısı,*
- *burun tıkanıklığı,*
- *boğaz ağrısı*

- Genellikle iyi tolere edilir.
- Koklear toksisitenin de bir işareti olabilecek çınlamanın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir.

Kolistin

- Polimiksin grubuna ait katyonik bir polipeptit olan kolistin, **bakteri hücre zarının bütünlüğünü bozarak** etki eder.
- Gram negatif bakteriler için bakterisidal etki gösterir .
- **İnhale kolistin, kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu ve tobramisin direnci olan KF'li hastalarda kullanılmaktadır.**
- Kullanımını destekleyen hiçbir randomize, plasebo kontrollü çalışma yapılmamış olduğundan, birçok ülkede kullanım ruhsatı yoktur .

Kolistin

- Prospektif bir çalışmada, kolistin inhalasyon tedavisinin, kronik pseudomonas kolonizasyonu olan KF hastalarında, **daha iyi klinik semptom skoru sağladığı, akciğer fonksiyonunun ve inflamatuvar belirteçlerin korunması açısından ise, plasebo kontrolüne göre daha üstün** olduğu görülmüştür (*).

*Jensen et al. J Antimicrob Chemother 1987; 19: 831–8

Kolistin

- İnhal kolistin, genellikle iyi tolere edilir.
- Astım veya hava yolu aşırı duyarlılığı olan KF hastalarında, inhalasyonu takiben **bronkokonstrüksiyon** oldukça yaygındır.
- **İlk doz hastane ortamında verilmeli, öncesinde ve sonrasında solunum fonksiyon testi yapılmalıdır.**
- İnhal Kolistinin Avantajları:
 - *Yaş sınırlamasının olmaması*
 - *Diğer inhale antibiyotiklere göre ucuz*
 - *Yan etkilerinin daha az olması,*
 - *Nadiren direnç gelişmesi*

Kolistin



Kullanım Şekli ve Dozu

- Çoğunlukla intravenöz bir formülasyonun nebülize edilmesiyle verilir (etiket dışı kullanım). (ABD ve ülkemizde)
- İnhalasyon için tasarlanmış formülasyonlar, sıvı içinde süspansiyon ve nebülizasyon için tasarlanmış toz, şekli de mevcut
- **150 mg Kolistin = 4.500.000 IU**
- **Günde 2-3 kez 50-75 mg (1-2 milyon U) 3-4 mL serum fizyolojik ile sulandırılır ve nebülizatör ile uygulanır.**
- 28 gün kullanıp, 28 gün ara verme dönüşümlü

Kolistin



Kullanım Şekli ve Dozu

- Kolistin kuru toz inhale formu **(Colobreathe®)** mevcut
- Kolistin kuru toz inhale formu: **öksürük, orofaringeal ağrı ve anormal tat** gibi yan etkiler.
- 6 yaş üstü hastalarda **KTI (Colobreathe®) 2 X 1 kapsül**
- Ülkemizde nebulize ve kuru toz kolistin formu yoktur.
- İntravenöz kolistin nebül olarak kullanılmaktadır

Aztreonam Lizin

- Monobaktam antibiyotik **aztreonam ve lizinin aerosol hâline getirilmiş** bir formülasyonudur.
- Aztreonam lizin, penisilin bağlayıcı protein 3 ile etkileşerek bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek, pseudomonas dahil birçok gram negatif bakteriye karşı aktivite gösterir.
- KF hastalarında, *P. aeruginosa* enfeksiyonunun aerosol tedavisi için kullanılmaya başlanan, **yeni bir inhale antibiyotik ilaçtır**

Aztreonam Lizin

- Solunum fonksiyonlarını ve semptomlarını iyileştirdiği, balgamda *P. Aeruginosa* yoğunluğunu ve pulmoner alevlenmelerin tedavisi için ek antibakteriyel ilaç ihtiyacını azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (*).
- Havayolu pseudomonas ile kolonize KF hastalarında, aztreonam ve tobramisin inhalasyon solüsyonunu karşılaştıran uluslararası bir çalışmada, **üç siklus inhale aztreonam (28 gün uygulanıp - 28 gün ara) kullanan hastalarda**, akciğer fonksiyonunu iyileştirme ve alevlenmelerin sayısını azaltmada daha yüksek klinik etkinlik gösterilmiştir (*).

Aztreonam lizin



Kullanım Şekli ve Dozu

- 28 gün boyunca, **günde 3 kez 75mg** nebulize aztreonam (**Cayston®**) nebulizatör ile uygulanıp, 28 gün ara verilir.
- Türkiyede yok
- Nebulize aztreonam tedavisinde; **öksürük, bronkospazm, ateş, burun akıntısı** gibi yan etkiler görülebilmektedir .

Levofloksasin



- Geniş spektrumlu üçüncü nesil bir florokinolon antibiyotiktir.
- Yan etki olarak **öksürük** görülmekle birlikte, **tat almada bozukluk** TİS'ye göre oldukça belirgindir .
- Ülkemizde henüz bulunmamaktadır.
- **Kullanım Şekli ve Dozu**
- **240 mg (Quinsair®, Aerqulin nebül) nebulizatör ile 2*1**
- Döngüler hâlinde 28 gün uygulanıp, 28 gün ara verilerek kullanılır.

Lipozomal Amikasin



- Amikasin lipozomal inhalasyon süspansiyonu, KF tedavisinde yeni bir ilaçtır
- Kronik PA enfeksiyonu ve kronik mikobakteriyel enfeksiyonların yönetimi için inhaler kullanımda güvenli ve etkin bulunmuş
- **Kullanım Şekli ve Dozu:**
- Parenteral uygulama için tasarlanmış amikasin (Serum fizyolojik ile seyreltilmiş enjekte edilebilir Solüsyonu), **günde 250 mg**
- Yan etki ; *işitme kaybı, nefrotoksisite, baş dönmesi, disfoni*

Amikasin



- KF'de kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu tedavisinde tobramisin nebule ulaşamaz veya direnç varsa i.v. amikasin solüsyonu nebül olarak kullanılabilir.
- **Kullanım Şekli ve Dozu:**
- 12 yaş ve üzerinde **500 mg**, 12 yaş ve altında ise 250 mg dozda **%0.9 salin ile sulandırılarak 2*1** şeklinde kullanılır.

Gentamisin



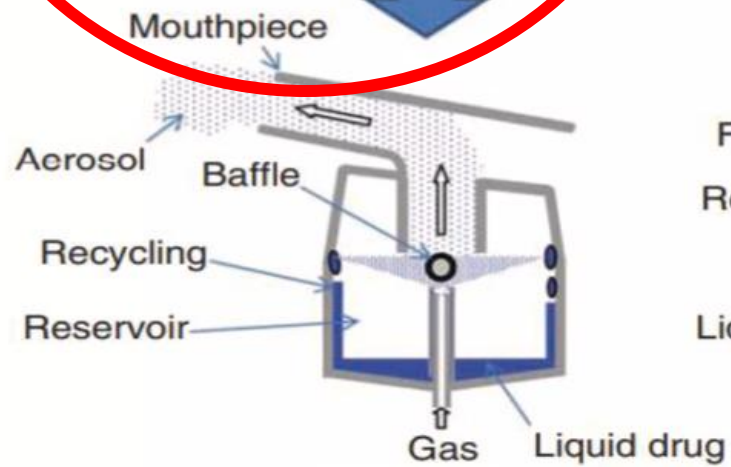
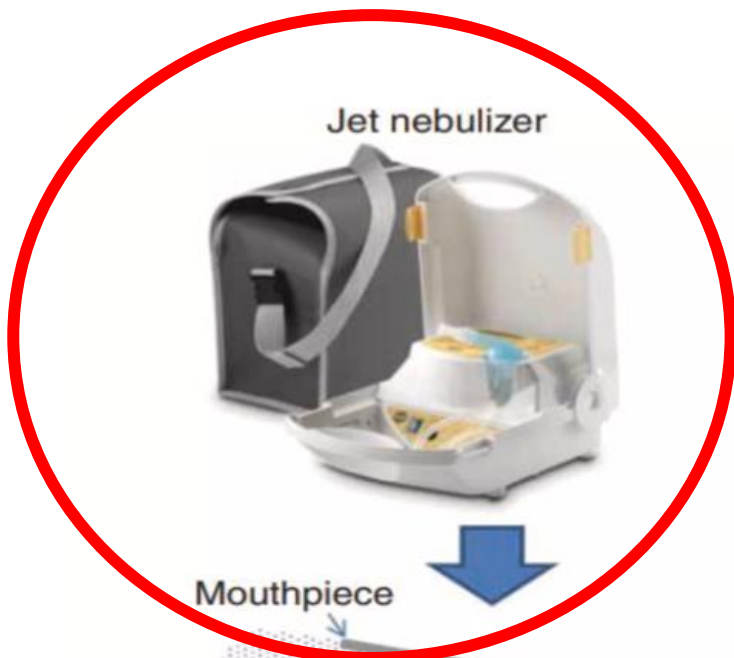
- **Yüksek ilaç maliyeti**, kaynakları kısıtlı ülkelerde tedavi seçimlerini etkileyen önemli bir faktör
- **Nebulize gentamisin iv solüsyonu (2x 80 mg /gün)**, erken pseudomonas enfeksiyonunu ortadan kaldırmak için KF'de güvenli ve uygun maliyetli alternatif bir strateji olarak bildirilmiş(*) .
- **Kullanım Şekli ve Dozu**
- **2*80 mg/gün**
- **Bronkospazm ve ağızda tat bozukluğu**

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.

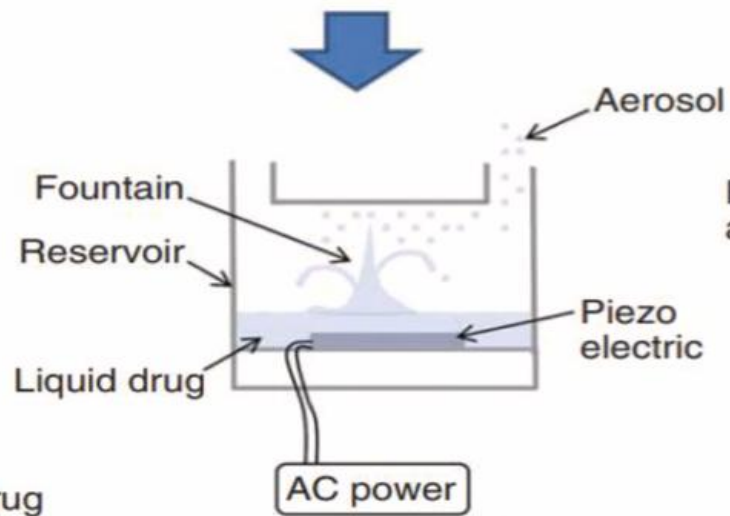
İnhale Antibiyotiklerin Genel uygulama Prensipleri

- İnhale ilaçlar, KF'li bireyler için, solunum yollarında sınırlı sistemik etkilerle, güvenli antibiyotik tedavisi sunar.
- Sistemik ilaç kullanılabilirliğinin azaldığı durumlarda alternatif tedavi seçenekleri (ör: gebelik, renal yetmezlik)
- İnhale antibiyotik uygulanması gereken durumlarda, **jet ya da mesh nebulizatörler** ile verilmesi önerilir.
- Yeni nesil, çok etkili nebulizatör sistemleri ile daha verimli antibiyotik absorpsiyonu sağlanabilmektedir



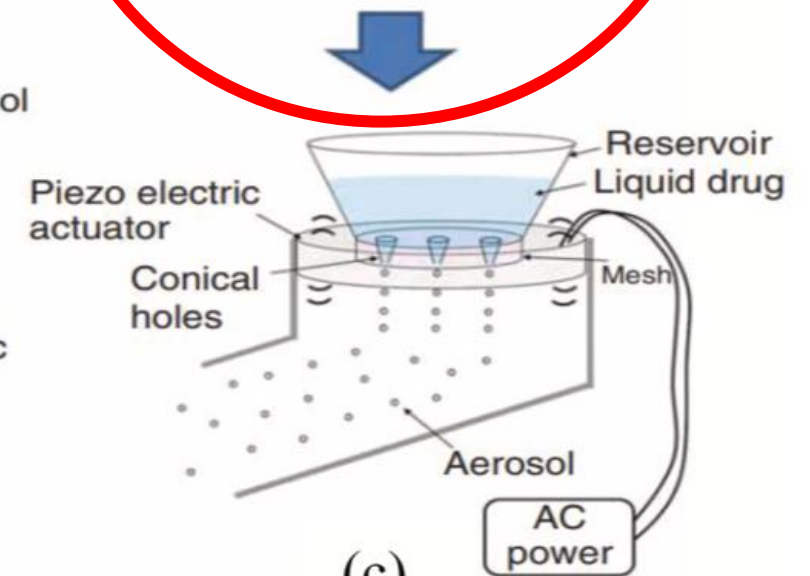
(a)

Ultrasonic nebulizer



(b)

Mesh nebulizer



(c)

Fig. 5. Medical nebulizers (a) jet nebulizer; (b) ultrasonic nebulizer; (c) mesh nebulizer. (Retrieved from [59]).

İnhale Antibiyotiklerin Genel uygulama Prensipleri



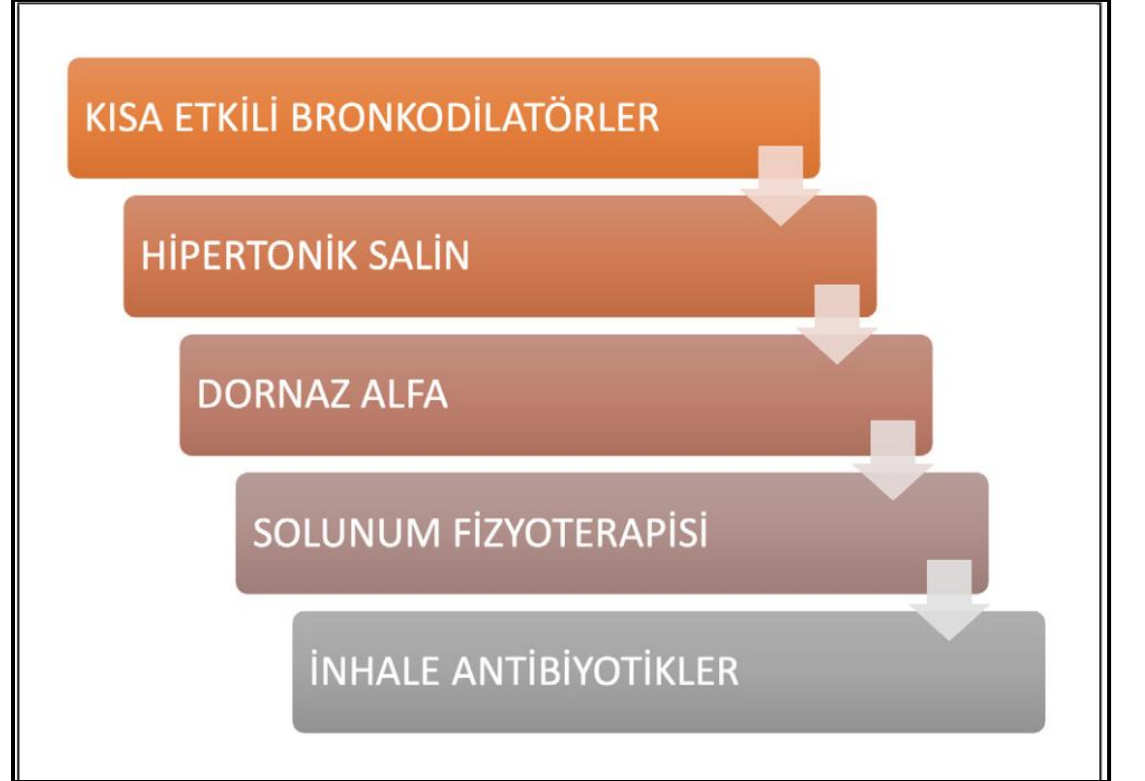
- Hasta inhale antibiyotikleri ayrı bir odaya almalıdır.
- Partiküllerin atmosfere dağılımını önlemek amacıyla ekspirasyon çıkışına özel filtreler kullanılmalıdır.
- Uygulama yemeklerden önce yapılmalı ve hasta oturur pozisyonda olmalıdır.
- Hava akım hızı 6-8 L/dak olmalı ve uygulama 10 dakikadan uzun sürmemelidir.
- Aeresol ilaçlar hasta uyum sağlayabiliyorsa **ağız aparatıyla** verilmelidir.
- Nebülizatörlerin maske ile kullanımında burun solunumu yapılmamalıdır.

İnhale Antibiyotiklerin Genel Uygulama Prensipieri

- İlaçlar kullanılmadan hemen önce hazırlanmalı, bekletilmemeli ve ışıktan korunmalıdır.
- İlaçlar vücut sıcaklığına yakın sıcaklıkta olmalıdır.
- ilaç miktarı 2,5 mL'den az ise **2-4 cc olacak şekilde %0,9 NaCl ile** sulandırılmalı.
- İlk doz hastanede uygulanmalı
- Mümkün ise inhalasyon öncesi ve sonrası spirometri uygulanmalı.
- Göğüs oskültasyonu ile bronkokonstriksiyon dışlanmalıdır.
- Bronkokonstruksiyon varsa uygulama öncesinde nebulize bronkodilatör

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.



İnhale Antibiyotikler Yan Etkileri

- Sistemik emilimi ve toksik yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır.
- İnhale aminoglikozidlerin uzun süreli kullanımda, 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.

Nebulize Antibiyotik Kullanımında Enfeksiyon Kontrolü

- Aerosol tedavilerde kullanılan cihazların etkin temizliği sağlanmadığında solunum yolunda bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyonlara neden olmaktadır.
- Geçmiş çalışmalar, % 60'a varan **yüksek bir nebulizatör kontaminasyonu oranı** bildirmiştir (*).
- Rosenfeld ve arkadaşlarının KF'li hastaların evde kullan- dıkları nebulizatörlerin kolonizasyon sıklığını incelediği çalışmada 31 nebulizatörden %55'nin PA, %35'nin *S.Aureus* ile kolonize olduğu saptanmıştır (*).
- Doğru temizleme talimatları takip edilmediği zaman, nebulizatörler bazı hastalar için birincil kolonizasyon kaynağı olabilir.

Vassal S, et al. Am J Infect Control. 2000;28(5):347–351.

Rosenfeld M, et al. J Pediatr. 1998;132(1):125– 131.

Nebulize Antibiyotik Kullanımında Enfeksiyon Kontrolü



- Nebulizatörler, uygun şekilde yönetilmezse zararlı bir cihaz hâline gelebilir.
- Nebülizatörlerin dekontamine edilmesi, kronik kolonizasyon ve enfeksiyonun önlenmesinde ana hedeftir.
- Nebulizatörlerin ayrılabilen parçaları her kullanımdan sonra sabunlu su ile yıkanmalı ve temizliğin ardından parçalar dezenfekte edilmelidir.
- Nebulizatörler temizlik ve dezenfeksiyon sonrası iyice kurutulmalı ve temiz, kuru bir yerde saklanmalıdır.
- Ağzılık ve maske **her 3 ayda bir** değiştirilmelidir.

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, hastalığın erken dönemlerinde başlamakta ve yaşam boyu devam etmektedir.
- 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.

KF'de Antiinflamatuvar Tedavi

- KF'li hastalarda güncel olarak kullanılan antiinflamatuvar ajanlar
 - 1. İnhal kortikosteroidler (İKS)*
 - 2. Sistemik kortikosteroidler*
 - 3. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSID)*
 - 4. Makrolid Antibiyotikler*
- Bunun yanı sıra öksanoid modölatörler, antioksidanlar, proteaz inhibitörleri, sitokin/anti-sitokinler ve hücre içi sinyal modulatörleri üzerinde yapılan kısıtlı sayıda çalışmalar da mevcuttur.

İnhaler 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 antiinflamatuvar 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 dökümante edilmesi
 - İKS ile NTM enfeksiyonu arasında ilişki olabilir uyarısı

İnhale Kortikosteroid Kullanımı

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

Sistemik Kortikosteroid Kullanımı

- Akut pulmoner alevlenme tedavisinde sistemik steroidlerin faydalı olduğuna ilişkin yeterli veri yok.
- 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(*).
- Oral kortikosteroid kullanımında potansiyel yan etkiler;*glukoz intoleransı, büyüme geriliği, hipertansiyon, daha nadiren de oral kandidiyazis, katarakt, osteoporoz ve Cushing Sendromu*

Sistemik Kortikosteroid Kullanımı

Sistemik Steroid 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 bir 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.

Nonsteroidal Anti-Inflamatuvar Tedaviler

İbuprofen

- İbuprofen **plazma konsantrasyonu >50 µgr/mL'de** antiinflamatuvar etki gösterir (*).
- Uzun süreli (2 ile 4 yıl) çift kör plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda, günde 2 kez yüksek doz ibuprofen alan KF'li hasta grubunda, *akciğer fonksiyon kaybında azalmanın, tartının korunmasının, hastane yatış sıklığının ve akciğer grafi skorlarının daha iyi* olduğu gözlenmiştir (*).
- ABD KF kayıt sisteminde ibuprofen kullanımının **yıllık FEV1 düşüşünde** %29 azalma sağladığı rapor edilmiştir(*).
- **≥18 yaşta ibuprofen kullanımı ile ilgili yeterli veri yok.**

Nonsteroidal Anti- İnflamatuvar Tedaviler

- İbuprofen ile ilgili güncel Cochrane derlemesinde, ilacın etkin olarak akciğer hastalığını yavaşlattığı ancak **KF'li hastalarda kullanımı ile ilgili endişelerden ötürü rutin kullanıma giremediği belirtilmiştir.**
- İlacın antiinflamatuvar özelliğinin yüksek dozlarda ortaya çıkması sonucunda ilaç yan etki riski
- Yan etkiler arasında en ön plana çıkan **gastrointestinal kanama ve böbrek yetmezliği** riskidir.

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

Azitromisin Kullanımı

- Makrolidlerden en sık tercih edilen ajan
- Uzun süreli azitromisin, kronik pseudomonas kolonizasyonu olan hastalarda solunum fonksiyonlarını artırıcı etkisi ve pulmoner alevlenmeleri azaltması nedeniyle altı yaş üzerinde **yüksek kanıt düzeyi** ile önerilmektedir (*).
- Azitromisin, kronik PA kolonizasyonu olmayan ve sık pulmoner alevlenme geçiren 6 yaş üzeri hastalarda da **orta dereceli kanıt düzeyi** ile önerilmektedir.
- Rehberler inhale dornaz alfa tedavisini en az 3, aydır kullanmasına rağmen solunum fonksiyonlarında düşmesi devam eden ve solunum semptomları devam eden KF hastalarına uzun süreli azitromisin tedavisini önermektedir .

* Mogayzel PJ Jr. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 680-9. , Castalani C, et al. J Cyst Fibros 2018; 17: 153-78. ,Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital

Azitromisin Proflaksisi

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 Kullanımı

- **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
- Ototoksikite riski nedeniyle 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

Azitromisin Proflaksisi



6 ay kullanım ile

akciğer fonksiyonlarında iyileşme,
pulmoner alevlenmede azalma,
oral antibiyotik ihtiyacında azalma,
kilo alımında artış,
solunum kültürlerinde S aureus
üremesinde azalma



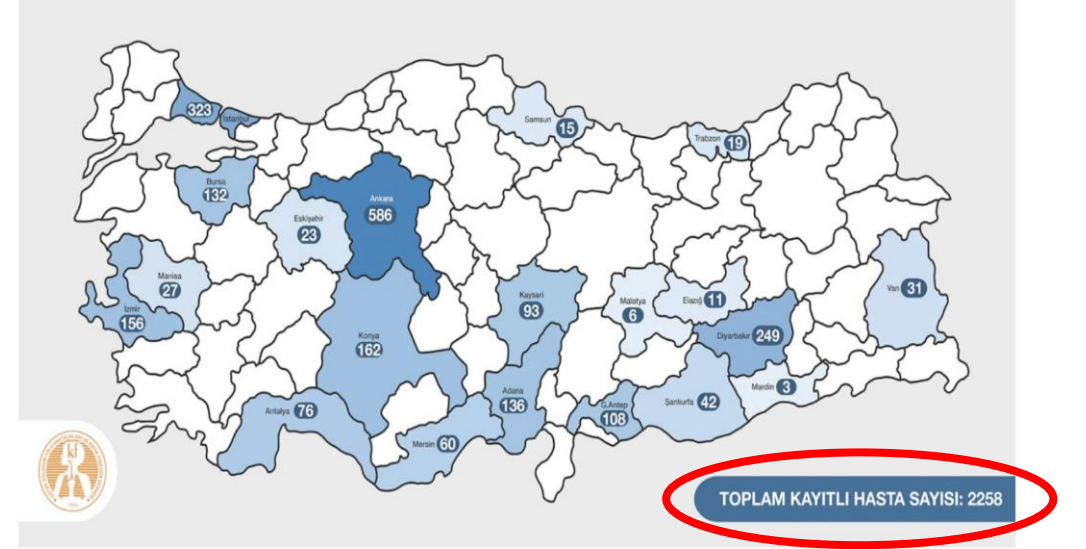
6 aylık kullanım güvenli
görünüyor



Makrolid rezistansı
gelişme endişesi



Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2023 Yılı Verileri

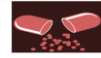


% 17,8 Kronik
Pseudomonas Üremesi

Citations and References



<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

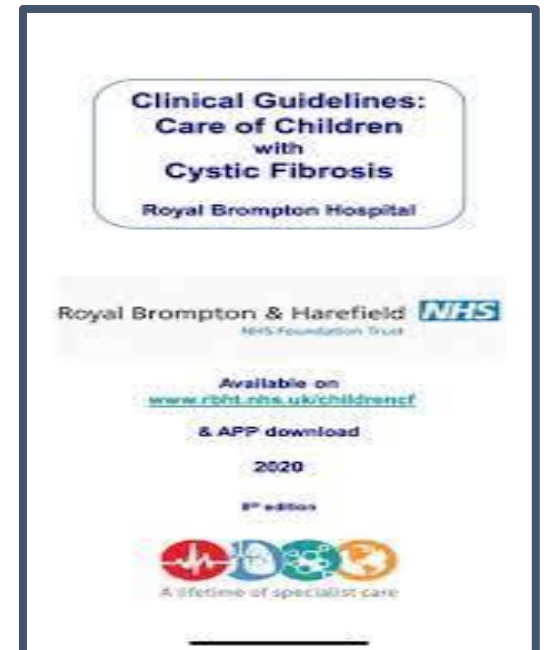


**Cochrane
Library**

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



Teşekkür Ederim

