



www.asyod.org

SOLUNUM BULUŞMALARI

TRABZON

30 Eylül-1 Ekim 2023
Radisson Blu Hotel, Trabzon

Bronşektazi Yönetimi
Olgu Örnekleri
Solunum Buluşmaları Trabzon
30 Eylül-1 Ekim 2023

Dr.Hatice Selimoğlu Şen

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



CrossMark

TASK FORCE REPORT
BTS GUIDELINES

2017

European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis

Eva Polverino¹, Pieter C. Goeminne^{2,3}, Melissa J. McDonnell^{4,5,6}, Stefano Aliberti⁷, Sara E. Marshall⁸, Michael R. Loebinger⁹, Marlene Murriss¹⁰, Rafael Cantón¹¹, Antoni Torres¹², Katerina Dimakou¹³, Anthony De Soyza^{14,15}, Adam T. Hill¹⁶, Charles S. Haworth¹⁷, Montserrat Vendrell¹⁸, Felix C. Ringshausen¹⁹, Dragan Subotic²⁰, Robert Wilson⁹, Jordi Vilaró²¹, Bjorn Stallberg²², Tobias Welte¹⁹, Gernot Rohde²³, Francesco Blasi⁷, Stuart Elborn^{9,24}, Marta Almagro²⁵, Alan Timothy²⁵, Thomas Ruddy²⁵, Thomy Tonia²⁶, David Rigau²⁷ and James D. Chalmers²⁸

@ERSpublications

The publication of the first ERS guidelines for bronchiectasis <http://ow.ly/wQSO30dU0nE>

Cite this article as: Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629 [https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017].

British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults

Adam T Hill,¹ Anita L Sullivan,² James D Chalmers,³ Anthony De Soyza,⁴ J Stuart Elborn,⁵ R Andres Floto,^{6,7} Lizzie Grillo,⁸ Kevin Gruffydd-Jones,⁹ Alex Harvey,¹⁰ Charles S Haworth,⁷ Edwin Hiscocks,¹¹ John R Hurst,¹² Christopher Johnson,⁷ W Peter Kelleher,^{13,14,15} Pallavi Bedi,¹⁶ Karen Payne,¹⁷ Hashem Saleh,⁸ Nicholas J Sreaton,¹⁸ Maeve Smith,¹⁹ Michael Tunney,²⁰ Deborah Whitters,²¹ Robert Wilson,¹⁴ Michael R Loebinger¹⁴

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Professor Adam T Hill,
Respiratory Medicine, Royal
Infirmary of Edinburgh,
Edinburgh and University of
Edinburgh, EH16 4SA, UK;
adam.hill3@nhs.net

SUMMARY OF RECOMMENDATIONS AND GOOD PRACTICE POINTS

How should the diagnosis of bronchiectasis be determined?

Recommendations – Imaging

- > Perform baseline chest X-ray in patients with suspected bronchiectasis. (D)
- > Perform a thin section computed tomography scan (CT) to confirm a diagnosis of bronchiectasis when clinically suspected. (C)
- > Perform baseline imaging during clinically stable disease as this is optimal for diagnostic and serial comparison purposes. (D)

General... identifying an aetiology of bronchiectasis. CT scan... bronchopulmonary aspergilloma, tuberculous mycobacteria (NTM), primary ciliary dyskinesia, alpha one antitrypsin deficiency, Williams Campbell syndrome and a foreign body.

In whom should the diagnosis of bronchiectasis be suspected?

Recommendations

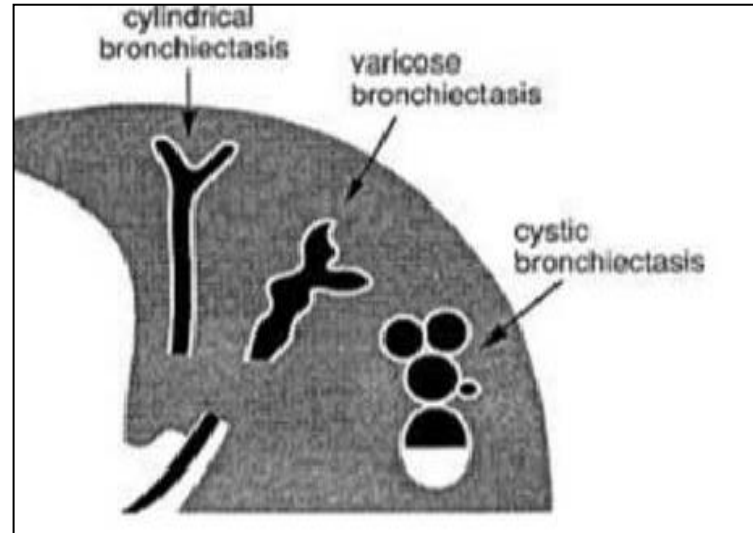
- > Consider investigation for bronchiectasis in patients with persistent production of mucop-

2019



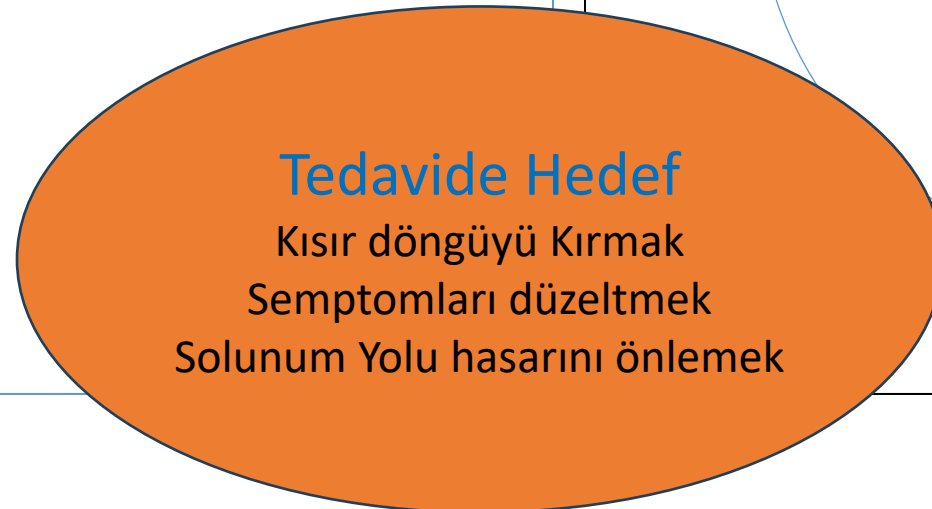
Bronşektazi-Tanım

- **Bronşektazi**, bronş yapılarındaki kas ve elastik komponentlerin harabiyeti sonucu meydana gelen, proksimal ve orta büyüklükteki bronşların anormal, kalıcı genişlemesidir.
- 1950 yılında **Lyne Reid** bronkografi ve patoloji piyeslerinde bronşektaziyi **silindirik, variköz, ve kistik** olarak tanımlamıştır.



Fizyopatoloji /Kısır Döngü Hipotezi

- Bronş obstrüksiyonu, dilatasyonu
- Kronik persistan, çoğunlukla nekrotizan enfeksiyon
- Meditör salınımı ile transmural inflamasyon
- Mukus retansiyonu
- Müköz bezlerde hipertrofi
- Mukosilier klerensin bozulması sonucunda bronş duvarında hasar oluşması



EDİNSEL (%85)

KONJENİTAL(%15)

BRONŞEKTAZİ

LOKALİZE

DİFFÜZ

Kimlerde Bronşektazi Düşünülmeli?

- Persistan mukopürülan/pürülan balgam öyküsü
- Geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu ve/veya rinosinüziti olanlar
- KOAH'lı hastalarda, özellikle ağır hava yolu obstrüksiyonu olanlarda
- Alfa-1 Antitripsin eksikliği olanlar (Özellikle Fenotip PiZZ)
- Astım hastalarında,
- Romatoid artrit ve diğer bağ doku hastalıklarında,
- İnflamatuar bağırsak hastalıklarında,
- HIV ve HTLV-1 enfeksiyonlarında, bronşektazi sıklığı artmakta

Nasıl Tanı Koyalım?

Akciğer Grafisi

- Yeri sınırlı olmakla beraber, bazal PA Akciğer grafisi çekilmeli.
- Akciğer grafisinde (Gudjberg kriterleri)
 - Artmış çizgilenme,
 - Kalabalıklaşma
 - Sirküler çizgilenme, bal peteği görünümü

Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT)

- Daha yüksek doğrulukta bronşektazi tanısı...
- YÇBT sensitivite: %96, spesifisite: %93
- Şüpheli vakalarda YÇBT çekilip tanı kesinleştirilmeli.

Bronşektazi Şiddet Skorlaması

- İki adet klinik skorlama mevcut:
- **BSI (Bronchiectasis Severity Index) ve FACED.**
- BSI; morbidite, hastane başvuruları ve alevlenmeler hakkında bilgi
- **FACED skorlamasında alevlenmelerin olmaması en büyük eksiklik**
- Çoğu klinisyene göre hastalığın şiddetinin en önemli göstergesi alevlenmedir.
- Önceki alevlenmeler gelecek alevlenmelerin göstergesi olduğundan tercih edilen skorlama BSI'dır.

Bronşektazi Ağırlık İndeksi (BSI)

- Yaş
- Beden Kitle İndeksi
- FEV1
- Son yıldaki hastalıklar
- Son 12 aydaki alevlenmeler
- MRC dispne skoru
- Pseudomonas Alevlenmesi
- Başka Mikroorganizmaların Kolonizasyonu
- Radyolojik ağırlık

Table 4 Variables involved in calculating the severity score in the Bronchiectasis severity index

	Factor and points for scoring system			
Age (years)	<50 (0 points)	50–69 (2 points)	70–79 (4 points)	>80 (6 points)
BMI (Kg/m ²)	<18.5 (2 points)	18.5–25 (0 points)	26–30 (0 points)	>30 (0 points)
FEV ₁ % predicted	>80 (0 points)	50–80 (1 point)	30–49 (2 points)	<30 (3 points)
Hospital admission within last 2 years	No (0 points)		Yes (5 points)	
Number of exacerbations in previous 12 months	0 (0 points)	1–2 (0 points)	≥3 (2 points)	
MRC breathlessness score				
<i>P. aeruginosa</i> colonisation				
Colonisation with other organisms				
Radiological severity	<3 lobes affected (0 points)	3–4 lobes affected (1 point)	5–6 lobes affected (1 point)	>6 lobes in any lobe (1 point)

0-4 puan: Hafif Hastalık,
5-8 puan: Orta Hastalık,
>9 puan: Ağır Hastalık

0-4 Points=mild disease; 5-8=moderate disease; 9 and over=severe disease.

FACED Skoru/Değişkenler

- FEV1
- Yaş
- Pseudomonas
- Bronş
- Modifi

Table 5 Variables involved in calculating severity in the FACED score

	Factor and points for scoring system	
FEV ₁ % predicted	<50 (2 points)	≥50 (0 points)
Age (years)	≤70 (0 points)	>70 (2 points)
Colonisation by <i>P. aeruginosa</i>	No (0 points)	Yes (1 point)
Radiological extension of bronchiectasis	1–2 lobes (0 points)	>2 lobes (1 point)
Modified MRC dyspnoea scale	I–II (0 points)	III–IV (1 point)

0–2 Points=mild disease

0-2 puan:Hafif hastalık,
3-4 puan: Orta hastalık,
5-7 puan: Ağır Hastalık

Bronşektazi Takibi/Rutin Monitorizasyon

- Ağırlık ind
- Beden kitl
- Alevlenme
- Balgam kü
- MRC disp
- Spirometr
- BT'da rady
- Balgam m
- SpO2
- Altta yata
- Komorbidi

	Mild-disease severity	Moderate - Severe
Severity Index scoring	baseline	baseline
BMI (Body Mass Index)	annual	annual
Exacerbation History	annual	6 monthly
Sputum Culture	annual	6 monthly
MRC Dyspnoea Score	annual	6 monthly
Spirometry	annual	annual
CT (Radiological Extent)	at diagnosis*‡	at diagnosis*‡
Sputum mycobacterial culture†	baseline‡	baseline‡
Oxygen saturation monitoring (SpO2)	annual	6 monthly
Underlying cause investigations	at diagnosis‡	at diagnosis‡
Comorbidities assessment	at diagnosis‡	at diagnosis‡

*Consider repeat CT scanning in patients with primary immunodeficiency with scan interval of 3-5-years.³⁶⁰
 †This may need tailored in light of the local prevalence rates of NTM infections and in some centres may need undertaken on a regular basis. Further cultures at exacerbation may be appropriate.
 ‡Repeat investigations if a deteriorating patient.

Olgu 1

- 38 Yaş kadın
- Ev Hanımı, Evli, 3 çocuğu var
- Öksürük ve nefes darlığı, göğüste tıkanma hissi şikayetleri ile poliklinik başvurusu
- Fizik Muayene: Bilateral yer yer ronkus, sağ altta solunum seslerinde azalma ve minimal ral
- Laboratuvar: Normal Sınırlarda

Olgu 1

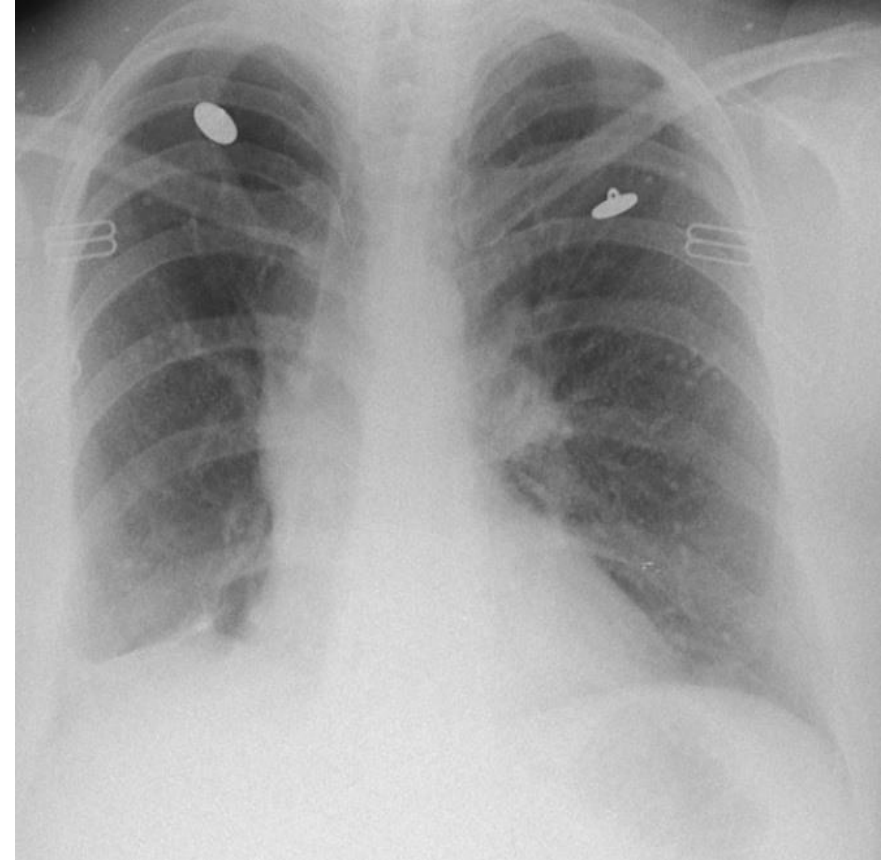
- Hikaye:
- Çocukluk çağından beri tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları
- Özellikle kış aylarında sıklığı artan şikayetler, hırıltı, hışıltı, bol balgam
- Uzun yıllar astım tanısı ile takip
- 4 yıl önce dış merkez başvurusunda bronşlarında genişleme olduğu söylenmiş
- Yıllar içinde artan şikayetler ve daha sık ve daha uzun süren solunum yolu enfeksiyonları
- Son 1 yıldır ataklarla beraber ara ara az miktarda hemoptizi
- 2 ay önce massif hemoptizi ile acil servis başvurusu sonrası dış merkezde VATS ile sağ bilobektomi öyküsü

Olgu 1/ Akciğer Grafisi

PREOP



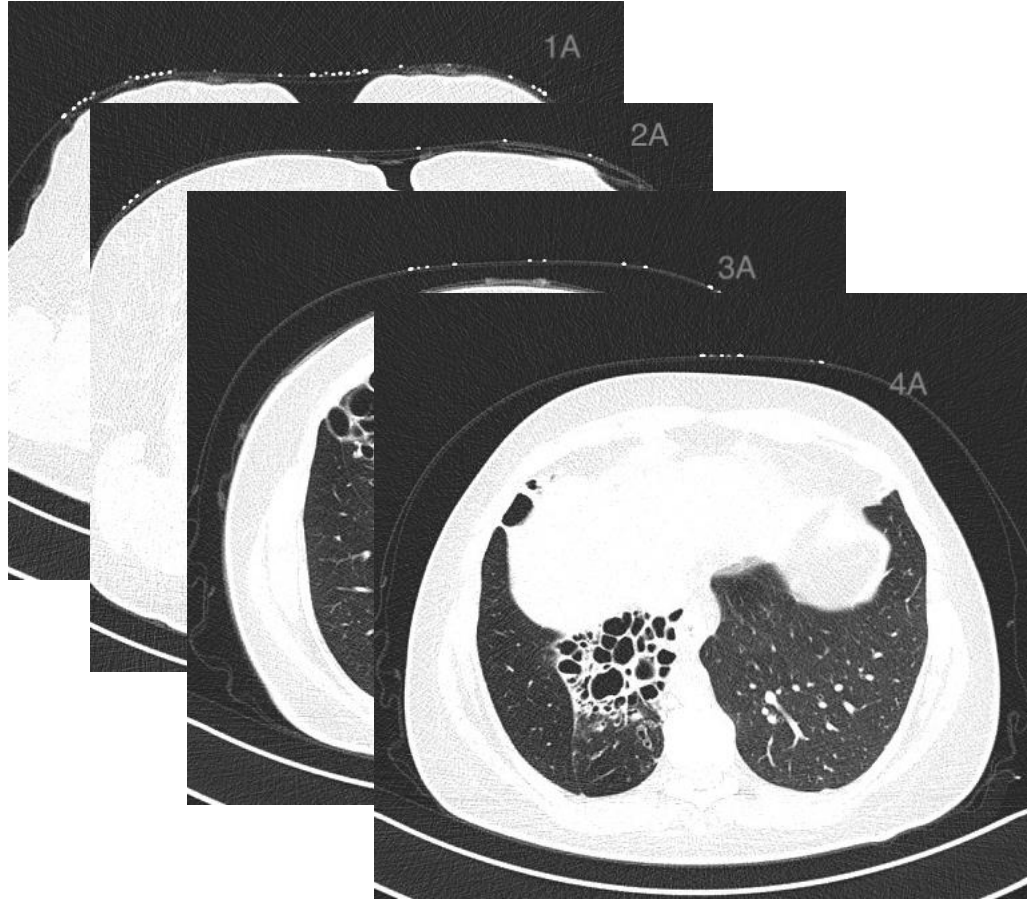
POSTOP



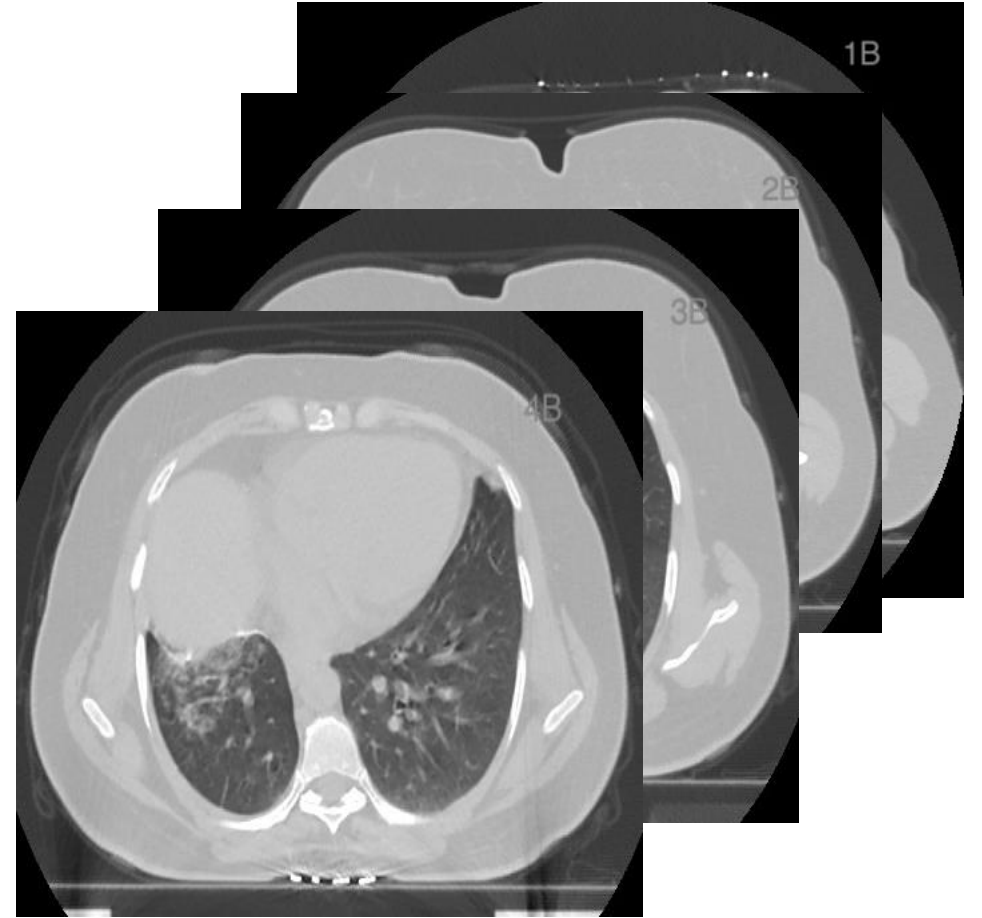
Olgu 1/Toraks BT

- Preop
- Sağ akciğer orta ve alt lobda parankimi büyük oranda dolduran yaygın kistik bronşektaziler , bronş duvar kalınlık artışları ve yer yer mukus tıkaçları izlenmiştir. Sağ akciğer alt lob posterior bazal segmentte minimal tomurcuklu ağaç görünümleri izlendi
- Postop
- Kesitler akciğer parankim penceresinde değerlendirildiğinde; sağ akciğerde lobektomiye sekonder volüm azalmıştır.
- Sağ akciğer alt zonda santralde bronş duvar kalınlık artışları ve parankimde fokal yamasal buzlu cam-konsolidasyon alanları ve minimal bronşektazik odaklar izlendi.
- Sağ plevral aralıkta alt zon posterior kesimde minimal effüzyon izlendi.

Preoperatif ve Postoperatif Toraks BT



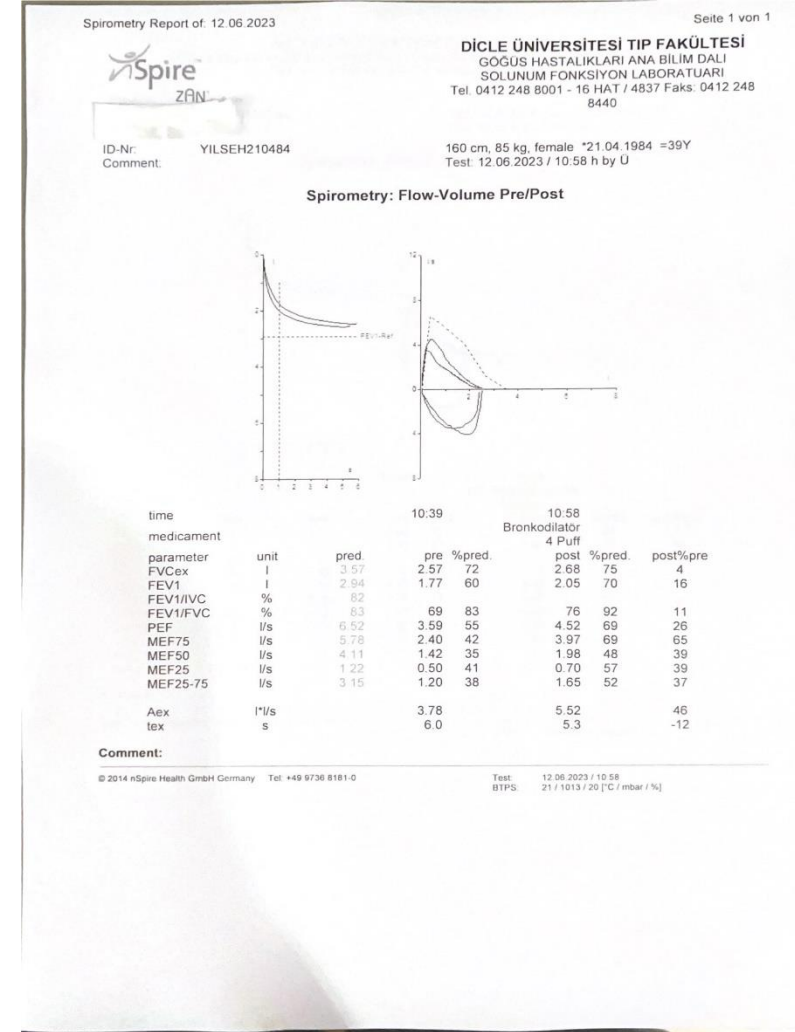
PREOP

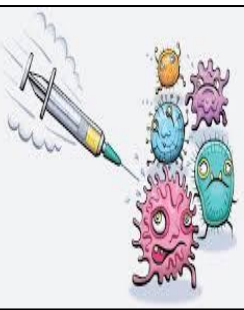


POSTOP

Spirometri

- SFT'de Obstruksiyon
- Reversibilite pozitif
- Astım tanısı doğrulanıyor
- Serum IgG, IgM ve IgA VE IgE normal
- Hasta postopeatif 2 aydır hiçbir ilaç kullanmadan minimal semptomu olduğunu ve son 1 haftada şikayetlerinin arttığını söylüyor
- Düşük doz Formoterol-Budesonid idame + kurtarıcı reçete edilerek kontrol öneriliyor
- Konjuge Pnömonokok aşısı yapılması için aile hekimine not yazıldı.





Pnömonok Aşısında Özet Program

- 65 yaş üzeri sağlıklı bireyler
 - Hangi yaşta olursa olsun diyabet hastaları
 - **Hangi yaşta olursa olsun kronik akciğer hastalığı olanlar**
 - Hangi yaşta olursa olsun kronik kalp hastalığı olanlar
- KONJUGE PNÖMOKOK AŞISI**
- EN AZ BİR YIL SONRA**
- POLİSAKKARİT AŞI**
- Bağışıklık sistemini zayıflatan durumlarda (Yüksek riskli hasta grubu) önce **KONJUGE PNÖMOKOK AŞISI** **8 hafta sonra** **POLİSAKKARİT AŞI** yapılmalıdır
 - Bu yüksek riskli hasta grubunda önce polisakkarit aşı yapıldıysa **1 yıl sonra** **KONJUGE PNÖMOKOK AŞISI** yapılmalıdır

- 65 Yaş öncesi polisakkarit aşı yapıldıysa 5 yıl sonra tekrarlanabilir

Bu hastada cerrahi yapılması uygun muydu?

- **Bronşektazide fokal hastalık ve aşağıdaki senaryolar varlığında cerrahi düşünülebilir;**
 - *1 yıllık kapsamlı medikal tedaviye rağmen devam eden semptomlar*
 - *Alevlenmelerin ağır geçmesi, sık olması, iş ve sosyal hayatı etkilemesi*
 - *Tekrarlayan inatçı ya da masif hemoptizi*
 - *Tümör distalindeki post-obstrüktif bronşektazi*
 - *Sepsis kaynağı olabilecek, varlığında akciğer hasarına sebebiyet verecek, ağır harabiyete uğramış, lokalize lob/segment olması*

Bronşektazide Cerrahi Tedavi

- Sıklıkla görülen post-op komplikasyonlar;
 - yara enfeksiyonu,
 - ampiyem,
 - sistemik sepsis,
 - uzamış hava kaçağı
 - bronşektazi nüksü.
- Bronşektazide cerrahi, alevlenmeleri azaltıp hemoptiziye tedavi edebilir.
- VATS, açık cerrahi kadar etkilidir.
- Cerrahi öncesi, nutrisyon desteği ve pulmoner rehabilitasyon faydalı

- Formoterol/ Budesonid reçetesini uygun mu?
 - Astım için mi?
 - Bronşektazi için mi?

Bronşektazide Uzun Süreli Antienflamatuar Terapi

- **İnhale Kortikosteroidler(İKS)**
 - İKS'ler balgam miktarını azaltır ama lokal ve sistemik yan etki
 - ABPA, astım, KOAH, İBH gibi endikasyonlar yoksa rutin değil
- **Oral kortikosteroid, PDE4 inhibitörleri, metilksantinler, lökotrien reseptör antagonistleri ile yapılan bir çalışma mevcut değil.**
- Oral kortikosteroidler ABPA, astım, KOAH, İBH gibi endikasyonlar yoksa rutin olarak tavsiye edilmiyor.
- İndometazin -plasebo karşılaştırılmış. İndometazin grubunda balgam üretiminde azalma ve nefes darlığından belirgin düzelme
- Çocuk hastalarda uzun süre İbuprofen kullanımı ile ilgili güzel sonuçlar var

Uzun Süreli Bronkodilatör Tedavisi

- Bronşektazili hastalarda sıklıkla havayolu obstrüksiyonu(+)
- Hastaların %60'ında nefes darlığı şikayeti mevcut.
- Yeterli kanıt yok-ancak pratikte LABA ve LAMA sıklıkla kullanılmakta.
- KOAH ya da astımı olan bronşektazi hastalarında bronkodilatör tedavi öneriliyor.
- Belirgin nefes darlığı şikayeti olan hastalarda bronkodilatör tedavi öneriliyor.

Olgu 1

- 1 ay sonra tekrar başvuru
- Son 10 gündür balgam miktarında ve pürülansında artış
- İnhaler tedavi başlanınca gerileyen nefes darlığında tekrar artış
- Laboratuvarda CRP yüksek, Ateş subfebril
- Fizik muayenede bilateral ronkus, sağ alt alamda ral
- Akciğer grafisinde değişim yok
- Balgam kültürü alındı.
- Oral amoksisilin/klavulonik asit (14 Gün) , ibuprofen ve erdosistein reçete edildi
- Triflo ve Postural Drenaj ,zaten yapıyordu tekrar gözden geçirildi.
- Pulmoner Rehabilitasyon tavsiye edildi.
- Kontrole çağrıldı.

Ataklarda Antibiyotik Tedavisi

- Bronşiektazi hastalarına 14 gün süresinde uzamış antibiyotik verilir. *,**
- 14-21 gün tedavi ya da daha kısa tedavi rejimi için direk bir kanıt yoktur.
- 14 gün tedavi ile düzelme olmayan hastalarda klinik durum yeniden değerlendirilmeli ve yeni mikrobiyolojik araştırma yapılmalı.
- Atak başlangıcında tedaviye yanıt yoksa **balgam kültürü** gönderilmeli
- **Ampirik spesifik bir antibiyotik/ kombinasyon ya da monoterapi önerisi yok.**

•Erişkinde Bronşiektazi Yönetimi ERS Kılavuzu-2017 *

**British Thoracic Society (BTS) Bronşiektazi Klavuzu -2019

Mukoaktif İlaçlar

Sekresyonları temizlemek için kullanılan direkt etkili ilaçlardır.

- **Mukolitik**(İnce mukus)(Bromheksin)
- **Mukokinetikler**(Öksürükle taşınmayı kolaylaştırır)
- **Mukoregülatörler**(Kronik mukus hipersekresyonunu süprese eder)
Nemlendirme; solunum fizyoterapisi öncesi maske aracılığı ile 30 dk'lık jet nebülizer ile soğuk hava desteği balgam sökmeyi önemli derecede kolaylaştırır.
- Solunum fizyoterapisinin hemen öncesinde **nebülize izotonik ya da hipertonic salin** kullanımı sadece fizyoterapiye göre önemli derecede balgam söktürür.

Mukoaktif İlaçlar

- Mukolitik ilaçlardan **rekombinant human DNaz** mukus yapışkanlığını azaltarak balgam çıkarmayı kolaylaştırır.
- İdiopatik bronşektazili hastalarda DNaz kullanan grupta, plasebo gurubuna kıyasla alevlenmeler daha fazla görülmüş **Rutin Olarak Kullanılması Önerilmiyor.**
- **Bromheksin hidroklorid** bronş salgısını arttırarak yapışkanlığını azaltır ,balgam miktarını arttırarak balgam çıkarmayı kolaylaştırır.
- **Mannitol ve Erdosistein ise minimal etki gösterilmiş.**

Pulmoner Rehabilitasyon/Öneriler

- Pulmoner rehabilitasyon (PR) egzersiz kapasitesini arttırır atak sıklığını azaltır ve ataklara kadar olan süreyi uzatır.
- 6DYT ve Shuttle Walk Test, PR etkilerini gözlemlemek için güvenilir
- **Nefes darlığı tarifleyen hastalara pulmoner rehabilitasyon önerin.(mMRC skoru \geq 1)**
- **Pulmoner rehabilitasyonun etkilerini uzatmak için inspiratuar kas egzersizlerini düşün.**
- Düzenli olarak günde 2 kez yapılan solunum fizyoterapisi öneriliyor,
- 30 dk'dan fazla yapılması önerilmiyor
- **En az 6-8 hafta**

Olgu 1

- 5 ay sonra tekrar başvuru
- Öksürük ve balgam miktar ve pürülansında artış
- Önceki balgam kültüründe üreme yok
- Dış merkezde 2 ay önce tekrar 10 gün antibiyoterapi uygulanmış
- Atak tedavisi reçete edildi. Sonrasında ne yapacağız???
- Son 8 ayda 3. atak
- Uzun süreli antibiyotik tedavisi planlandı.
- Azitromisin haftada 3 gün, 500 mg/gün planlandı
- Son 4 aydır hiç alevlenme yok

Stabil Evre Tedavisi

Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
<ul style="list-style-type: none">• Altta yatan nedeni tedavi et• Hava yolu klerens teknikleri +/- pulmoner rehabilitasyon• Yıllık influenza aşısı• Atak için hızlı antibiyotik tedavisi• Kendi kendine yönetim planı	<p><u>Basamak 1'e rağmen ≥ 3 atak/yıl*</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Fizyoterapinin yeniden değerlendirilmesi ve muakoaktif tedavilerin düşünülmesi	<p><u>Basamak 2'ye rağmen ≥ 3 atak/yıl*</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Eğer <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ise, uzun dönem inhale anti-pseudomonal antibiyotik veya alternatif olarak uzun süreli makrolid tedavisi2. Eğer diğer potansiyel mikroorganizmalar varsa, uzun dönem makrolid veya alternatif olarak uzun dönem oral veya inhale hedefe yönelik antibiyotik3. Eğer patojen yoksa, uzun dönem makrolid	<p><u>Basamak 3'e rağmen ≥ 3 atak/yıl*</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Uzun dönem makrolid ve uzun dönem inhale antibiyotik tedavisi için değerlendirir.	<p><u>Basamak 4'e rağmen ≥ 3 atak/yıl*</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Her iki-üç ayda bir düzenli intravenöz tedavi için değerlendirir.

Uzun Süreli Antibiyotik Tedavisi / Oral Antibiyotikler

- ≥ 3 atak/yıl geçirenlerde 'Uzun Süreli Antibiyotik Tedavisi' düşün!
- **Makrolidler ile yapılan 3 çalışma mevcut.**
- Wong, 6 ay boyunca haftada 3 kez 500 mg azitromisin
- Altenburg, 1 yıl boyunca günlük 250 mg azitromisin
- Serisier, 48 hafta boyunca günde 2 kez 250 mg eritromisin
- **Her üç çalışmada da atak sıklığı belirgin ölçüde azalmıştır.**
- **Yan etkilerde belirgin artış izlenmemekle beraber GIS yan etkileri artmış.**
- **En iyi tolere edilen eritromisin.**
- **Azitromisin, eritromisine göre alevlenme sıklığını daha çok azaltmış.**

Hill AT, et al. British Thoracic Society Guideline for Bronchiectasis in Adults. Thorax 2019;74: 1-69.

Bronşektazide Makrolid Tedavisi

- Antibakteriyel Özellik
- İmmünmodulator Özellik
 - Mukus Yapımında azalma
 - Pseudomonas aer.'nın virulans faktörleri ve biyofilm yapımında azalma
 - İnflamatuar 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

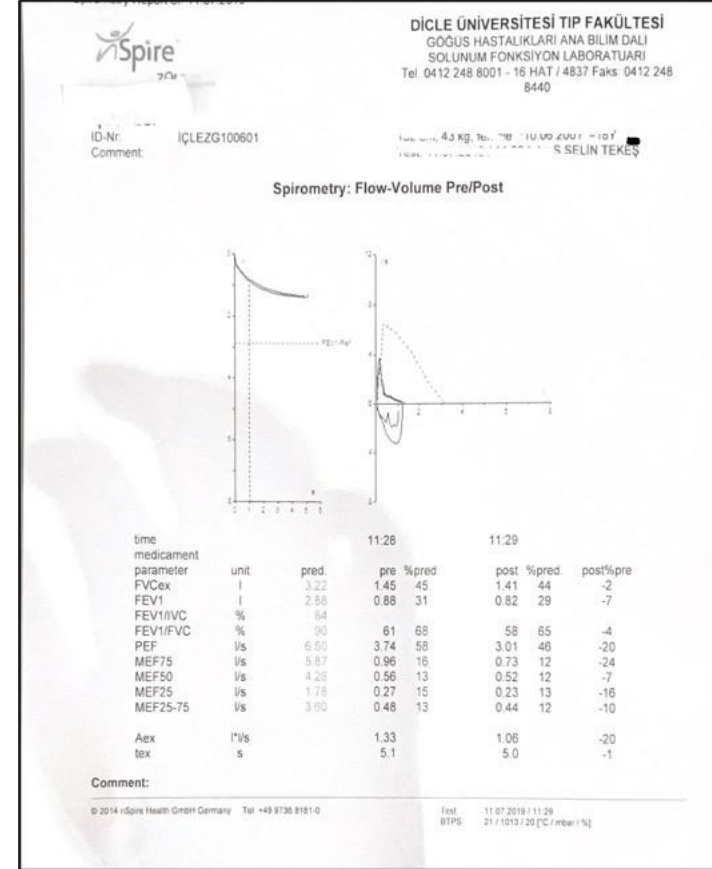
Uzun Süreli Antibiyotik Tedavisi / Öneriler

- Hastalar potansiyel yan etkilerinden haberdar olmalı
- Uzun süreli makrolid tedavisine başlarken;
 - **hastalarda aktif NTM enfeksiyonu olmadığından ve NTM açısından en az bir kültürün negatif geldiğinden emin ol!!!**
 - **İşitme kaybı olanlarda ve denge sorunu yaşayanlarda dikkatli kullan.**
 - **Makrolidle QT uzaması riski** (QTc erkeklerde >450 ms veya kadınlarda >470 ms ise kontrendike)
 - **Karaciğer enzimlerinde yükselme, diare**
- İnhaler aminoglikozid kullanımından önce
 - **Nefrotoksik ajanlardan kaçın/kreatin klirensi <30 mL/dk ise kullanma.**
 - **İşitme kaybı olanlarda ve denge sorunu yaşayanlarda dikkatli kullan.**
- Azitromisinin yan etkileri doz bağımlı/haftada 3 kez 250-500 mg.
- **Yılda 5 ve daha fazla atak geçirenlerde IV antibiyotik tedavisini düşün!**

Olgu 2

- E.İ, 24 yaşında kadın hasta.
- Nefes darlığı, öksürük, bol miktarda balgam
- Solunum sistemi fizik muayenesinde bilateral orta-alt alanlarda ral ve ronkus
- Oksijensiz saturasyonu: % 92
- Akciğer Grafisi: Sağda daha belirgin, bilateral üst ve orta zonlarda opasite
- Balgam Kültürü: '*Pseudomonas aeruginosa*' üremesi olması nedeni ile sevk edilmiş.

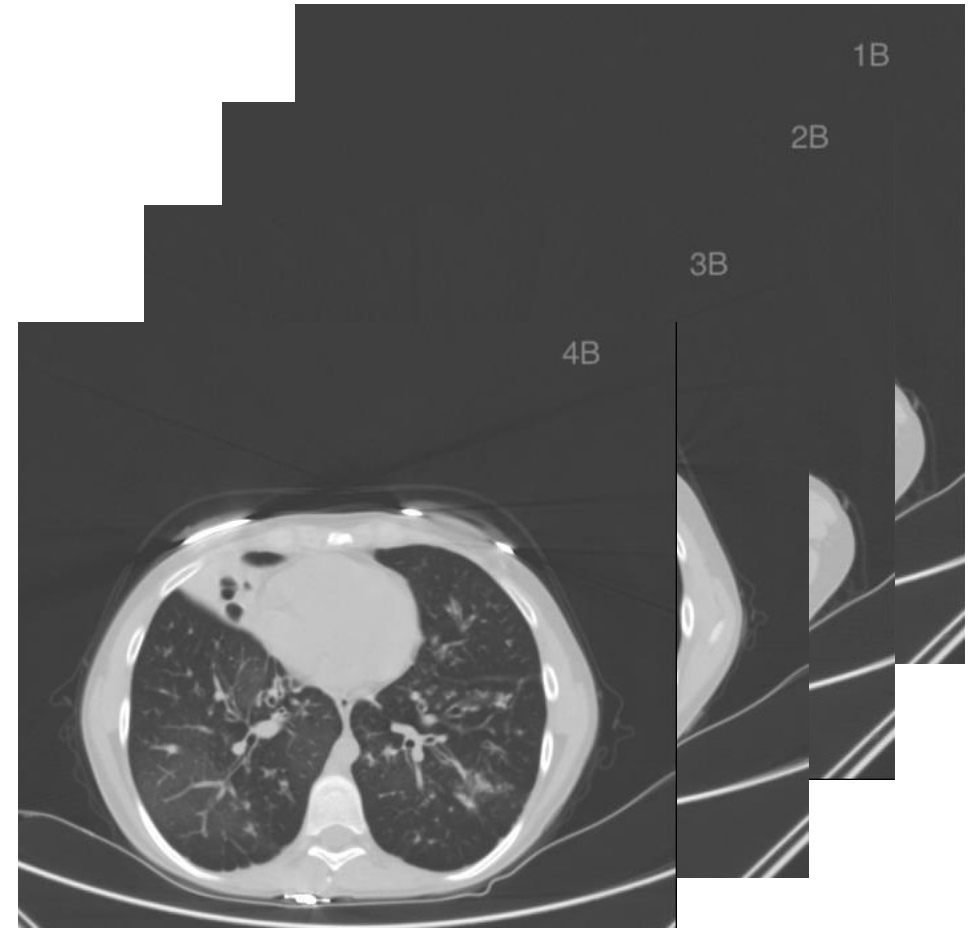
Olgu 2 / Akciğer Grafi/ Spirometre



Olgu 2



2012



2021

Olgu 2

- Anamnez:
- Çocukluktan beri sık tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu
- Gaita bol miktarda yağlı ve kokulu imiş.
- İştah az, kilo alamıyor.
- Terleyince avuç içleri yapış yapış ve kıyafetleri bembeyaz .
- Ailede benzer öyküde bir çocuk 7 yaşında ex
- Hasta Kistik Fibrozis olabilir mi?

Ne zaman şüphelenmeliyim?

- **YÇBT'de bronşektazi ile birlikte aşağıdakilerden en az 1'i varsa**
 - *Erken yaşta bronşektazi*
 - *Toraks BT'de üst lob ağırlıklı diffüz tutulum*
 - *Solunum örneklerinde S.aereus, Pseudomonas veya Burkholderia Cepacia gibi KF'de sık görülen patojenlerin üremesi*
 - *Kronik sinüzit/nazal polip gibi üst havayolu hastalığı*
 - *GİS tutulum bulguları (malabsorbsiyon, yağlı dışkı, tekrarlayan pankreatit)*
 - *İnfertilite*

Olgu 2

- Ter Testi: 65,1 mmol/L
- CFTR Tüm gen dizi analizi: c.3718-2477C>T Homozigot Mutasyon
- Fekal Elastaz 120 microgr/gr (DÜŞÜK!!!)
 - >200 microgr/gr: Normal
 - 100-200 microgr/gr: Hafif-orta yetmezlik
 - <100 microgr/gr: Şiddetli yetmezlik

KF-Tanı

KF hastalığına özgü bir veya daha fazla fenotipik özellik

VEYA

KF'li kardeş öyküsü

VEYA

Pozitif Yenidoğan Tarama Testi

VE

Terde yüksek klor konsantrasyonu

VEYA

İki KF mutasyonunun saptanması

VEYA

Anormal nazal potansiyel fark ölçümü

Yenidoğan Tarama Testi



- Serum **immunoreaktif tripsinojen** d¼zeyi KF'li yenidođanlarda y¼ksek
- Y¼ksek bulunanlarda ter testi ve mutasyon analizi

Kistik Fibrozis (KF)

- Beyaz ırkta her **2500-3500** bebekten birinde görülmektedir.
- Dünyada yaklaşık **80.000 hasta**
- Asya ve Zenci Irk: 1/17000
- **Türkiye: 1/3400 canlı doğum**
- Birden çok sistemi etkileyen
- **(en sık solunum ve GIS, ter bezleri, pankreas, üreme sistemi)**
- Çocuk ve genç erişkinlerde; yüksek **mortalite ve morbidite**
- Otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalık

KF - Organ Tutulumları

The morbidity of CF^{1-3*}

Sinuses

- Nasal congestion
- Loss of smell
- Sinusitis
- Chronic infection
- Nasal polyps

CF Sinuses



CF Sweat Glands



Sweat Glands

- Excessive salt loss
- Dehydration
- Chronic metabolic alkalosis
- Heat prostration
- High levels of sweat chloride

Pancreas

- Pancreatic insufficiency
- Nutrient and fat malabsorption
- Vitamin deficiency
- Acute/chronic pancreatitis
- CF-related diabetes mellitus

CF GI Tract



Reproductive System

- Infertility
- Congenital bilateral absence of vas deferens (CBAVD)

Gastrointestinal Tract

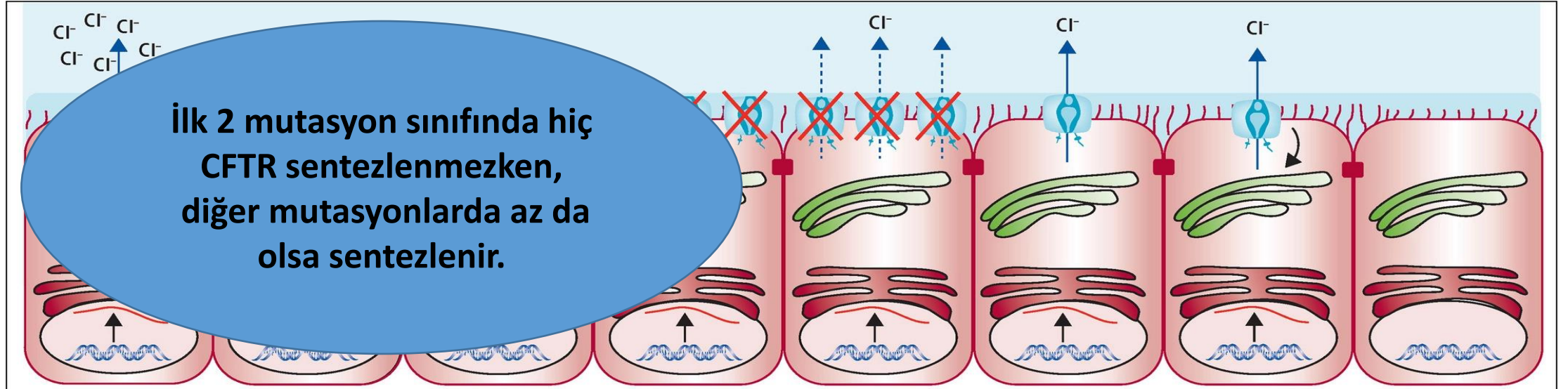
- Nutrient malabsorption
- Gastroesophageal reflux disease
- Distal intestinal obstructive syndrome
- Biliary duct obstruction
- Focal biliary cirrhosis
- Chronic constipation

En sık tutulan, yaşam süresi ve kalitesini belirleyen organ akciğerdir

*CF can affect additional organs to the ones shown here (e.g., skeletal system).³

References: 1. Ramsey B, Richardson MA. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(3 Pt2):547-552. 2. O'Sullivan BP, Freedman SD. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-1904. 3. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. In: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, et al, eds. *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* The McGraw-Hill Companies Inc; 2004: part 21, chap 201. www.ommbid.com.

KFTR Mutasyonları



Wild-type CFTR

	Class I	Class II	Class III	Class IV	Class V	Class VI	Class VII
CFTR defect	No protein	No traffic	Impaired gating	Impaired gating	Impaired gating	Impaired gating	Impaired gating
Mutation examples	Gly542X, Trp1282X	Phe508del, Asn1303Lys, Ala561Glu	Gly551Asp, Ser549Arg, Gly1349Asp	Gly551Asp, Ser549Arg, Gly1349Asp	Gly551Asp, Ser549Arg, Gly1349Asp	Gly551Asp, Ser549Arg, Gly1349Asp	Gly551Asp, Ser549Arg, Gly1349Asp
Corrective therapy	Rescue synthesis	Rescue traffic	Restore channel activity	Restore channel activity	Restore channel activity	Restore channel activity	Unrescuable

Hastalığın ağırlığı mutasyonun tipine, çevresel düzenleyicilere göre değişir

KFTR Fonksiyon Bozukluđu



Elektrolit Transport Anormallikleri

Cl sekresyonunda azalma, Na reabsorbsiyonunda artış



Havayolu Sekresyonlarında Değişim



Enflamasyon & Enfeksiyon



Doku hasarı & Bronşektazi

KF Pulmoner Alevlenme-Ampirik Tedavi

HAFİF ALEVLENME

Oral Amox-klavulanik asit
(minumum 2 hafta ,son 1
hafta semptomsuz)
Oral azitromisin 10 gün
Oral Ciprofloksasin 14 gün
(daha önce pseudomonas
üremiş ise)



**AĞIR ALEVLENME (hiç
pseudomonas ürememiş)iv
meropenem**

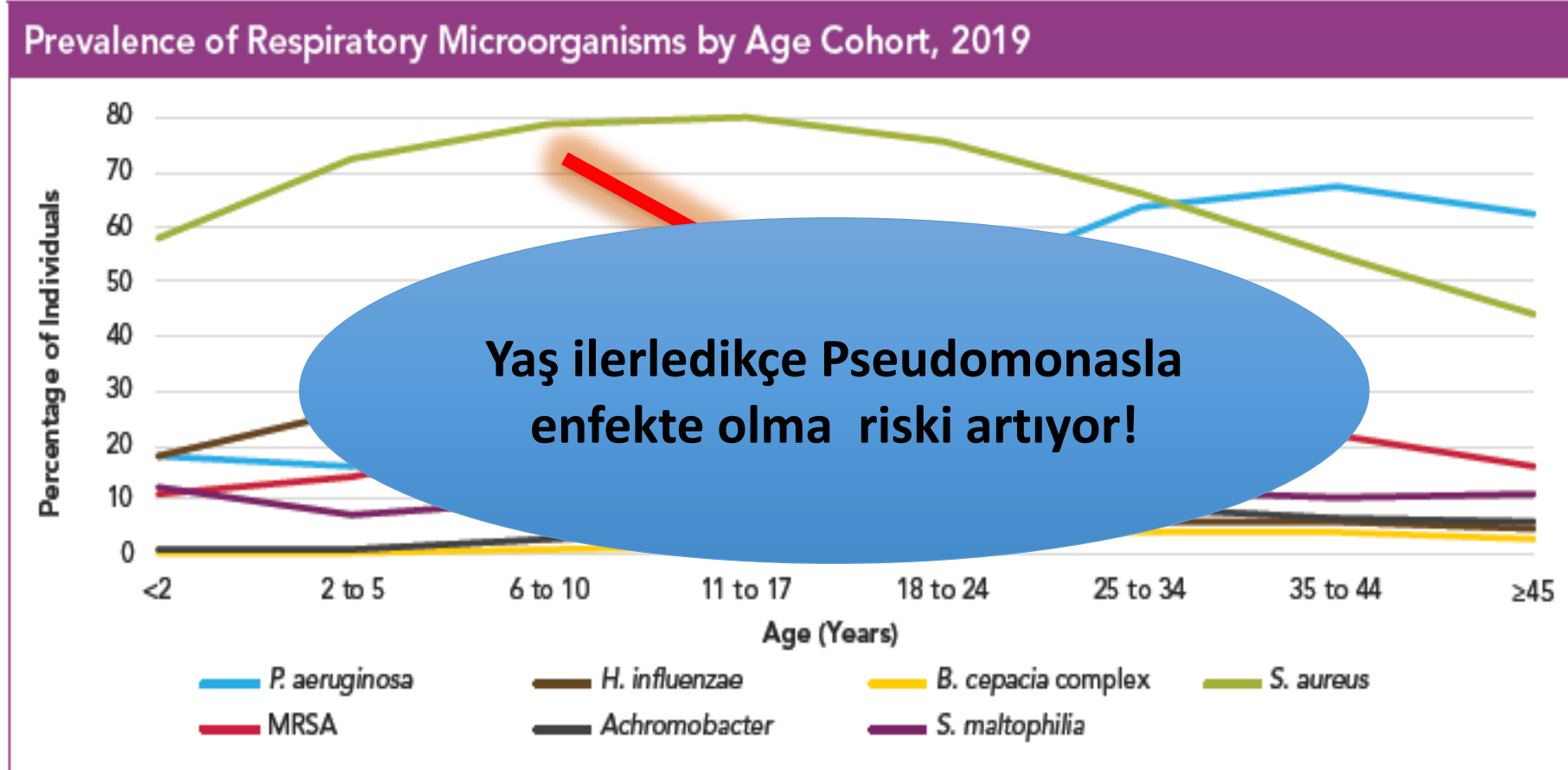


**AĞIR ALEVLENME
(pseudomonasla kolonize
hasta)Ampirik seçim son
kültür sonuçlarına göre
Aminoglikozid+ Beta laktam
(seftazidim, karbapenem,
piperasilin tazobaktam)(2
tane antipseudomonal ajan
birlikte)**

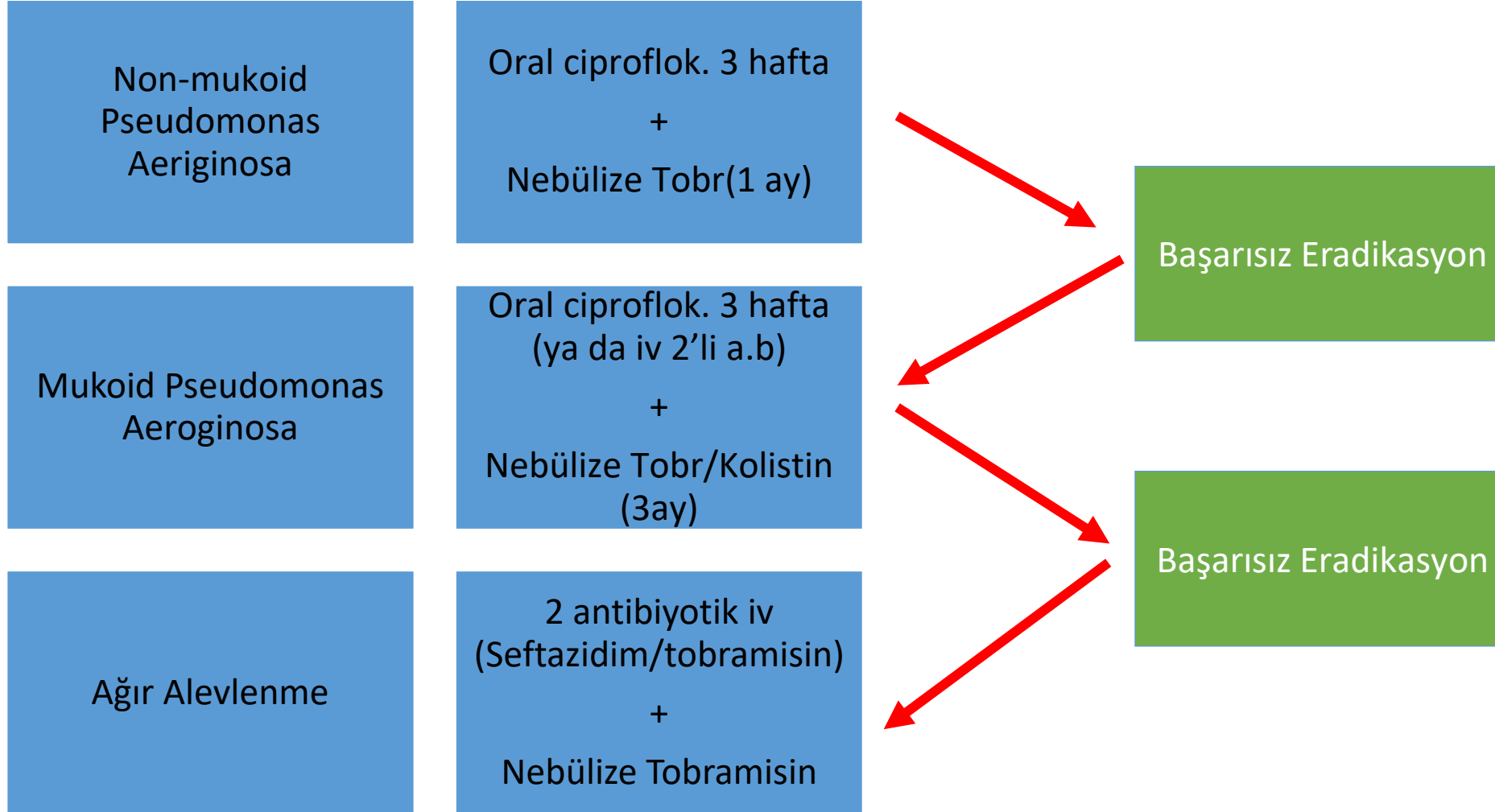
Tedavi süresi 10-14 gün
3 haftayı geçmemeli

İv Aminoglikozid toksisitesini
azalmak için oral n-asetilsistein
önerisi var (Brompton rehber)

KF'li hastaların solunum sisteminde yaşlara göre en sık rastlanan mikroorganizmalar



Pseudomonas Eradikasyonu



Havayolu Klirensinin Sağlanması

Geleneksel Fizyoterapi Yöntemleri

Perküsyon/Vibrasyon
Nefes egzersizleri
Postüral drenaj



Yeni Fizyoterapi Yöntemleri

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



Farmakolojik Yöntemler

- Dornaz Alfa
- Hipertonik Salin
- İnhalé Mannitol

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

Havayolu Klirensinin Sağlanması



FLUTTER



CORNET



ACAPELLA



İNSENTİVE SİRİOMETRİ

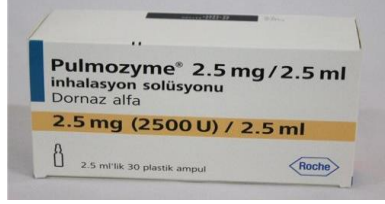


WEST YELEK



AEROBİKA

Dornase Alfa (Pulmozyme ®)



- Akciğer fonksiyonlarında iyileşme
- Pulmoner alevlenme sıklığında azalma
- Akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü yavaşlatır
- Yaşam kalitesini iyileştirir
- Pulmozyme® inhalasyonu fizyoterapi öncesi

inhale Mannitol



- Akciğer fonks. iyileştiriyor
- Kuru toz inhaler, uygulama süresi kısa
- İrritan olduğu için, **öncesinde bronkodilatör** ve test dozu uygulaması

Hipertonik Salin

(%7 Sodyum Klorür, %0,1 Sodyum Hyaluronat)



- Etki mekanizması Dornaz alfa'dan farklı ve her iki tedavi birbirini tamamlayıcı nitelikte
- Pulmoner alevlenmeleri azaltır
- Akciğer fonksiyonlarını iyileştirir
- Yaşam kalitesini iyileştirir
- İrritan olduğundan, **öncesinde bronkodilatör**

Smyth AR, et al. Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S23–S42
Mogayzel PJ, et al. Am J Respir Crit Care Med, pp 680–689, 2013

Kronik *P. aeruginosa* Enfeksiyonu Tedavisi

- Uzun dönem inhale antibiyotik tedavisi pulmoner alevlenmeleri azaltıyor, akciğer fonksiyonlarını ve solunum semptomlarını iyileştiriyor
- 300mg Tobramisin inhalasyon solusyonu (Tobi 300®)
- 2x1 28 gün kullanılıp 28 gün ara verilmesi
- İlk uygulama hastanede yapılmalı
- Uygulama öncesi kısa etkili beta-2 agonist

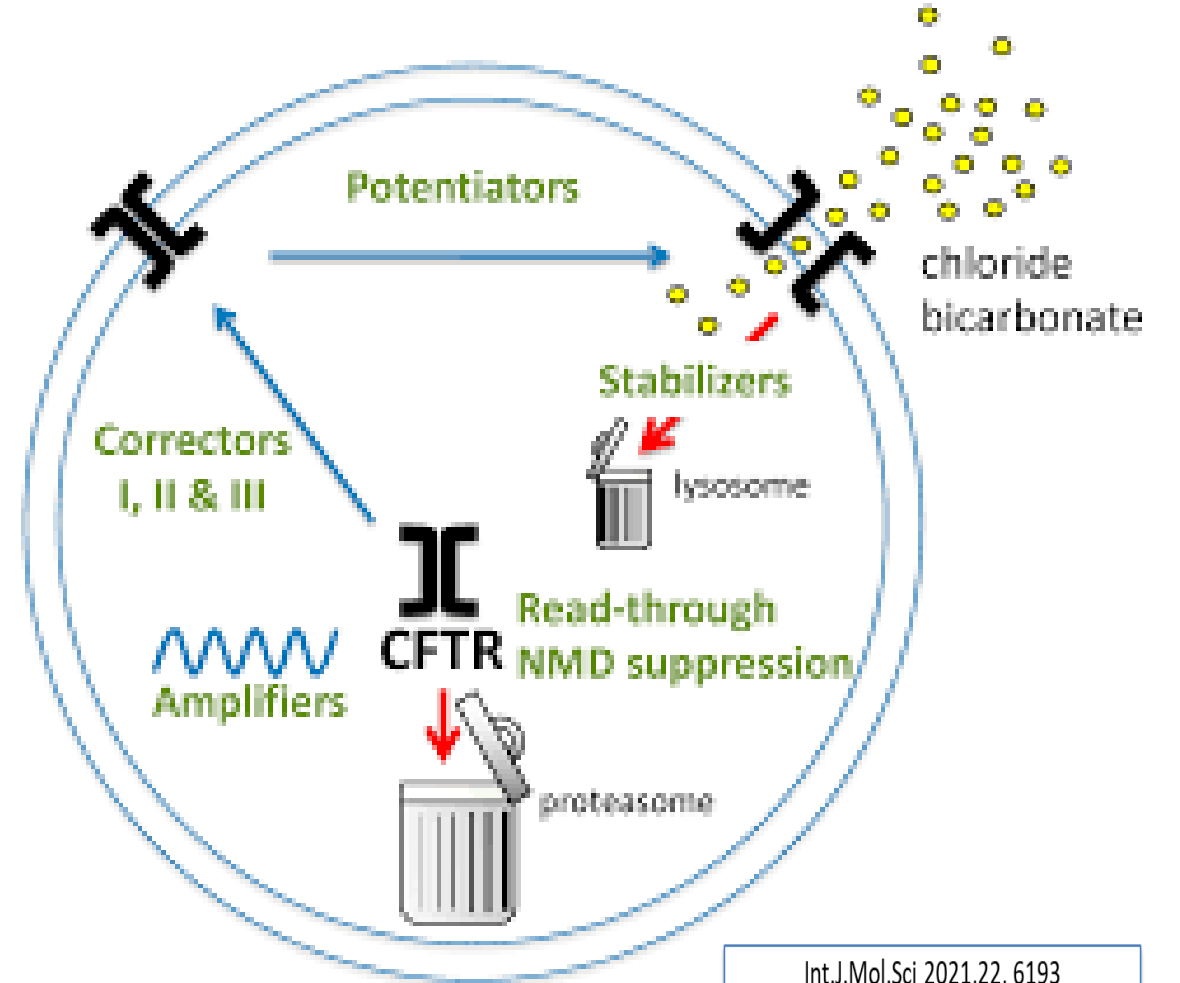


Olgu 2/ Bu tedaviler yeterli mi?

- Genetik Test: c.3718-2477C>T Homozigot Mutasyon
- CFTR Modulator tedavilerden İvacaftor için uygun
- Yurtdışı ilaç başvurusu ve onay
- SGK mahkeme kararı ilaca geri ödeme sağladı
- İvacaftor 150 mg tablet 2*1 başlandı
- Klinik semptomları ve balgam miktarında iyileşme
- 3. ayda tekrar değerlendirilerek devam başvurusu yapılacak

KFTR Modulatör İlaçlar

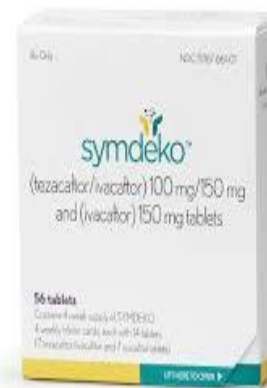
- Mutasyon spesifik protein tamiri
- 2012'den beri kullanımda
- Klinik ve radyolojik ciddi iyileşmeler
- Yayınlanan sonuçlar heyecan verici
- **Aylık maliyetler çok yüksek (aylık~26 bin dolar)**
- SGK geri ödeme kapsamında değil
- Türkiyede de kullanan hastalar var



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

KFTR Modulatör İlaçlar

- Ivacaftor (**Kalydeco®**)
- Lumacaftor + Ivacaftor (**Orkambi®**)
- Tezacaftor + Ivacaftor (**Symdeko®**)
- Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (**Trikafta®**)
- **Hepsi FDA onaylı**



Olgu 2 /Bu tedaviden de fayda görmezse???

- **Akciğer Transplantasyonu**

- Maksimum medikal tedaviye rağmen düzelme olmayan hastalarda
- Seçili hastalarda 5 yıllık post-transplant survival %60'ın üzerinde.
- **65 yaş ve altı hastalarda, FEV1<%30 olduğu durumlarda, optimal medikal tedaviye rağmen belirgin klinik instabilite ve progresif solunumsal bozukluklarda!!!**
- **Düşük akciğer fonksiyonu olanlarda; masif hemoptizi, ciddi sekonder PHT, yoğun bakım yatışı ve solunum yetmezliğinde erken transplantasyonu düşün!**

Etyolojiyi Bilmek Tedavi Yaklaşımında Değişikliğe Yol Açar mı?

- BT ile bronşektazi tanısı alan hastalarla yapılan bir çalışma
 - Hastaların hepsine etyolojiye yönelik ayrıntılı inceleme
 - Bağışıklık yetmezliği, aspirasyon ve PSD vakaların % 67'sinde
 - Vakaların %56'sında nedenin saptanması tedavide özgün değişikliğe neden olmuş
- Bronşektazinin birçok nedeni tedavi edilebilir olduğundan veya spesifik prognostik etkileri olduğundan, altta yatan nedeni doğru ve hızlı bir şekilde belirlemek uluslararası kılavuzların önemli bir önerisidir.
- Kapsamlı testlere rağmen hastaların %53'ü idiyopatik bronşektazi

Öneriler-1

- Bronşektazide, komorbiditeleri ve medikal geçmişleri sorgula
- Bronşektazi ile ilgisi olan KOAH, GÖRH, Astım, Romatoid Artrit, İBH sorgulanmalıdır.
- Serum total IgE ve Aspergillus spesifik IgE veya deri testi bronşektazili her hastada bakılmalı.
- Serum IgG, IgM ve IgA tüm hastalarda çalışılmalı.
- **Pnömonokok ve yıllık İnfluenza aşıları yapılmalı**
- Malabsorbisyon, erkek infertilitesi ve pankreatit görülen hastalar KF açısından değerlendirilmeli.
- Neonatal distress, rekürrent otitis media, sinüzit ve infertilite görülen hastalarda PSD akla gelmelidir.

Öneriler-2

- Balgamda hem non-spesifik kültüre hem de mikobakteri kültürü
- <50 yaş hastalar altta yatan hastalıklar açısından dikkatlice değerlendirilmeli.
- Artrit, konnektif bağ doku hastalıkları, vaskülit şüphesi olan hastalarda kollajen doku markırları çalışılmalı.
- Bazal panasiner amfizemi olan hastalarda Alfa-1 antitripsin eksikliği düşünülmeli.
- Semptomatik olanlarda GÖRH araştırılmalı.
- Lokalize hastalığı olanlarda bronkoskopi yapıp endobronşiyal lezyon veya yabancı cisim varlığı ekarte edilmeli.
- Retroviral enfeksiyon şüphesi olan hastalarda HIV çalışılmalı.

Son Söz

- Bronşektazili hastada tedavi seçimi,
 - Etyoloji, klinik bulguların ağırlığı
 - geri kalan akciğer dokusunun fonksiyonu baz alınarak bireysel değerlendir
- Türkiyede tanılı ve ECFS'ye ve UKSS'ye kayıtlı yaklaşık 2000 KF hastası varken, tanı konulmamış çok sayıda hasta olduğu tahmin edilmekte
- *Bilateral bronşektazili erişkin olgularda tanı konulmamış KF hastalığı da akla gelmelidir.*
- Bronşektazisi ve nedeni açıklanamayan kronik akciğer hastalığı veya malabsorbsiyonu olan tüm adolesan ve erişkinlere ter testi yapılmalı



Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi (UKKS)

Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2021 Yılı Verileri

