

DERLEME / REVIEW

Kistik Fibrozisli Hastalarda COVID-19'un Etkisi ve Tıbbi Beslenme Tedavisi*Effect of COVID-19 and Medical Nutrition Therapy in Patients with Cystic Fibrosis*Melike YILDIZ¹, Büşra CANARSLAN², Büşra ASLAN GÖNÜL³¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul³Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri

Geliş tarihi/Received: 27.01.2022

Kabul tarihi/Accepted: 11.08.2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Melike YILDIZ, Diyetisyen

Cebeçi Mahallesi Y Caddesi No:12 Daire:3 Kat:2

Sultangazi/İstanbul/ Türkiye

E-posta: melikeyldz197@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2835-9854

Büşra CANARSLAN, Diyetisyen

ORCID: 0000-0003-1593-524X

Büşra ASLAN GÖNÜL, Araştırma Görevlisi

ORCID: 0000-0002-2365-3069

Öz

Kistik fibrozis, epitel hücresi membranındaki Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör adlı klor kanalında meydana gelen mutasyon sonucu dış salgı bezlerindeki fonksiyon bozukluğudur. Kistik Fibrozis Transmembran Regülatördeki yapısal ve fonksiyonel bozukluk; solunum yolları, pankreas, safra kanalları, üreme organları ve gastrointestinal sistem gibi organların epitel hücre membranlarında klor transportunun bozulmasına neden olur. Kistik fibrozisli hastalarda görülen akciğer enfeksiyonu morbidite ve mortalite prevalansını arttırmaktadır. Kistik fibrozis; hava yollarında oluşan kalınlaşmış sekresyonlar, enfeksiyon artışı ve kalıcılığı için olumsuz bir ortam yaratmaktadır. Viral enfeksiyonlar, kistik fibrozisin seyriinde önemli bir rol oynadığı için, kistik fibrozisli hastalarının şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 enfeksiyonu durumunda ciddi belirtiler geliştirme riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Ancak kistik fibrozisli hastalar arasında koruyucu maske takılması, insanlarla temasın az olması veya konakçı faktörlerden kaçınma gibi davranışlar sayesinde akut solunum sendromu koronavirus-2 insidansının (%0,07) genel popülasyonlardaki ortalama insidansın (%0,15) altında olduğu görülmüştür. Kistik fibrozisli hastalar ve aileleri, hastalığın yönetilmesinde genel popülasyona kıyasla birçok zorlukla karşı karşıyadır. Özellikle pandemi döneminde ilaç tedavisi, fizyoterapi, egzersiz ve tıbbi beslenme tedavisi gibi yöntemlerle yönetilen kistik fibrozis tedavi sürecinde kişiselleştirilmiş beslenme tedavisi uygulayarak bireylerin sağlığını olumlu yönde etkilemek oldukça önemlidir. Pandemi dönemi; besine ulaşımdaki zorluk, sosyal izolasyon ve gıda güvensizliği gibi nedenler ile kistik fibrozisli hastaların beslenme alışkanlıklarında değişikliklere neden olmuş olabilir. Bu derleme makalenin amacı kistik fibrozisli hastalarda COVID-19'un etkisini incelemek ve pandemi dönemindeki tıbbi beslenme tedavisini değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, kistik fibrozis, beslenme tedavisi.**Abstract**

Cystic fibrosis is a dysfunction in the exocrine glands as a result of mutation in the chloride channel called Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator in the epithelial cell membrane. Structural and functional disorder in Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator; it causes disruption of chloride transport in epithelial cell membranes of organs such as respiratory tract, pancreas, bile ducts, reproductive organs and gastrointestinal tract. Lung infection seen in patients with cystic fibrosis increases the prevalence of morbidity and mortality. Cystic fibrosis; The thickened secretions formed in the airways create a negative environment for the increase and persistence of infection. Because viral infections play an important role in the course of cystic fibrosis, patients with cystic fibrosis are thought to be at high risk of developing severe symptoms in the case of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection. However, among patients with cystic fibrosis, the incidence of acute respiratory syndrome coronavirus-2 (0.07%) was found to be below the average incidence (0.15%) in general populations, thanks to behaviors such as wearing a protective mask, little contact with people, or avoiding host factors. Patients with cystic fibrosis and their families face many challenges in managing the disease compared to the general population. It is very important to positively affect the health of individuals by applying personalized nutrition therapy in the treatment process of cystic fibrosis, which is managed by methods such as drug therapy, physiotherapy, exercise and medical nutrition therapy, especially during the pandemic period. Pandemic period; Difficulty in accessing food, social isolation and food insecurity may have caused changes in the nutritional habits of patients with cystic fibrosis. The aim of this review article is to examine the effect of COVID-19 in patients with cystic fibrosis and to evaluate medical nutrition therapy during the pandemic period.

Keywords: COVID-19, cystic fibrosis, nutrition therapy.

1. Giriş

Kistik fibrozis (KF), bilimsel anlamda ilk kez 1936 yılında çocuk doktoru Guido Fanconi von Grebel tarafından çocuklarda ekzokrin pankreas yetmezliği ve kronik akciğer hastalığı arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanılmıştır (1). İki yıl sonra çocuk patoloğu Dorothy Hansine Andersen hastalığı diğer sindirim sistemi hastalıklarından ayırmak için "pankreasın kistik fibrozu" olarak adlandırmıştır (2). KF, Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) proteinini kodlayan gende meydana gelen mutasyon sonucu dış salgı bezlerinde fonksiyon bozukluğu ile gözlenen, otozomal resesif kalıtım modeline sahip, kalıtsal, kronik, ilerleyici ve yaşamı kısaltan en yaygın kalıtsal metabolizma hastalığıdır (3).

1.1. Epidemiyoloji

Otozomal resesif geçişli KF hastalığının insidansı popülasyonlar arasında farklılık göstermekle birlikte, beyaz ırkta ortalama 1/3000-6000, Afrikalı ve Afrikan Amerikalılarda 1/15.000, Asyalı Amerikalılarda 1/30.000 olarak belirtilmiştir (4). Ülkemizde 2007 yılındaki verilere göre KF insidansı 1/3000 olarak bulunurken, yakın tarihli bir raporda İç Anadolu bölgesinde 1/3.400 olarak bulunmuştur (5, 6). Avrupa kökenli popülasyonlarda KF taşıyıcılık insidansı ise yaklaşık 1/28-40 şeklindedir (4).

1.2. Patofizyoloji

Kistik fibrozis transmembran regülatör geni, yedinci kromozomun q22-31 bölgesinde bulunan ve KFTR proteinini kodlamakla görevli bir gendir. KFTR proteini; epitel hücrelerinin membranında bulunan adenozin trifosfat (ATP)-bağlayıcı kaset taşıyıcı süper ailesinin sıklık adenozin monofosfat (cAMP) bağımlı üyesidir. KFTR, hücrelerde ATP ile aktif hale gelen klor kanalı olarak görev yapar. KFTR proteini, havayolu epiteli, submukozal bezler, ter bezleri, pankreas, karaciğer ve üreme organları gibi pek çok hücre tipinde bulunmaktadır. KFTR proteininde 2000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır ve bu mutasyonlar arasında en sık rastlanılan $\Delta F508$ 'dir. $\Delta F508$ mutasyonu, hastaların yaklaşık %90'ında mevcuttur (7). Klor kanalının etkilenmesi sonucunda hücre dışına klor salgısı bozulmakta, hücre içine ise klor ve sodyum geçişi artmaktadır. Bunun sonucunda düşük elektrolit ve su içeriğine sahip, anormal derecede viskoz yani koyu ve yapışkan niteliğe sahip bir salgı oluşmaktadır. KFTR proteininde gözlenen bu yapısal ve fonksiyonel bozukluk sonucu epitel hücrelerde klor transportunun işlevini kaybetmesi akciğer, pankreas, karaciğer, burun, bağırsak ve üreme organlarını olumsuz etkilemektedir. Normal anyon akımı için gerekli olan kanallardaki bozukluk sonucu duktuslarda obstrüksiyon gözlenmektedir. Bu organlar arasında en çok etkilenenler sırasıyla akciğer, üreme organları ve pankreastır (3).

1.3. Tanı Yöntemleri

1.3.1. Yenidoğan Taraması

Yenidoğan tarama testi, geniş gruplara uygulanabilmesi ve ekonomik olması yönüyle iyi bir tanı yöntemidir. Bu yöntem, topuk kanından immunreaktif tripsinojen (IRT) analizine dayanır. Pankreas tarafından ince bağırsağa salgılanan IRT, KF'li hastalarda pankreatik kanal obstrüksiyonu nedeniyle kana salınır. Bu bozukluk sebebiyle KF'li yenidoğanlarda kandaki IRT düzeyleri 2-5 kat daha yüksektir. Yenidoğan

taramasının güvenilirliğini arttırmak için yüksek IRT değerlerine sahip yenidoğanlara ikinci bir test yapılır. Çocuğun doğumu sadece ebe yardımı ile gerçekleşmişse KF yenidoğan taraması, doğumdan sonraki 28 gün içinde bir hekim tarafından yapılmalıdır (3, 8).

1.3.2. Ter Testi

Kistik fibrozis hastalığına tanı koymak için tanımlanan, %96,5 duyarlı ve geçerli bir test olması özellikleriyle önemli bir yöntemdir. Gibson ve Cook (9) tarafından geliştirilen pilokarpin iyontoforez yöntemiyle ter stimüle edilir ve toplanan terde klor miktarı ölçülür. Optimal bir değerlendirme yapılabilmesi için gestasyon yaşı en az iki hafta, vücut ağırlığı 3 kilogramın üzerinde ve dehidrasyonu olmayan bebeklerde uygulanmalıdır. Tek bir günde iki ayrı testin yapılması, özellikle yenidoğanlarda değerlendirilebilir test sonuçlarının oranını artırmaktadır. KF tanısı için aynı günde yapılan bağımsız iki ölçümde terde yüksek klorür değerleri (≥ 60 mmol/L) gerekmektedir. 30-59 mmol/L arasındaki değerler daha fazla tanı testi gerektirmektedir. 29 mmol/L'nin altında olan değerlerde KF olası değildir (3, 8).

1.3.3. Mutasyon Analizi

Ter testi sonuçları sınırdan veya pozitif olan tüm çocuklara uygulanması gereken bir yöntemdir. KFTR proteininde gözlenen bu mutasyonların sıklığı ve dağılımı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. KFTR genetik analiz panelinin mutasyon tespit düzeyi >95 olmalıdır ancak özellikle toplumumuzda beyaz ırkta görülen mutasyonların düşük sıklıkta olduğu göz önüne alındığında bu düzeye ulaşmak zordur. Mutasyonun tespit edilmemesi hastanın KF olmadığı anlamına gelmez, özellikle ülkemizde genetik analizin faydasının sınırlı olduğu bilinmelidir (8).

1.3.4. Nazal Potansiyel Fark

Nazal potansiyel fark, transepitelyal iyon taşımacılığının kaynaklanan ve kısmen KFTR genine yansıyan burun epiteli boyunca voltajı ölçmek için kullanılır. Nazal potansiyel fark, önemli bir in-vivo araştırma ve tanı aracıdır. Gen tedavisi ve iyon taşıma modülatörleri gibi tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için kullanılır (10). Bu tanı yöntemi özellikle KF'ye bağlı gastrointestinal veya pulmoner semptomların daha az olduğu ve ter testi sonuçlarının normal veya sınırdan olduğu atipik KF vakalarında kullanılmaktadır (8).

1.4. Tıbbi Tedavi

Kistik fibrozisli hastaların akciğer problemlerini tedavi etmek ve önlemek için yutulabilir, enjekte edilebilir veya solunabilir formda ilaçlar kullanılabilir. Akciğer enfeksiyonlarını önlemek ve tedavi etmek için antibiyotikler, ≥ 12 yaş olan hastalarda KF'nin temel nedenini tedavi etmek için ilaç kombinasyonları, akciğerlerdeki mukusu daha ince olması ve öksürmenin kolaylaşması amacıyla kullanılan ilaçlar (dornaz alfa, hipertonic salin, mannitol kuru tozu gibi), vücuttaki mukusu azaltmaya yardımcı ilaçlar, solunum yollarını genişletmek için bronkodilatörler, burun içi büyümeleri tedavi etmek için steroid ilaçlar kullanılmaktadır. Ayrıca mukusu hareket ettirmek için aktif nefes alma teknikleri döngüsü, akciğerlerdeki mukusu temizleyen bir dizi kontrollü nefes alma tekniği olan otojenik drenaj ve hava yollarından mukusun temizlenmesine yönelik solunum teknikleri, titreşim ve hava basıncı kullanan el cihazları gibi hava yolu temizleme cihazları kullanılmaktadır (11).

1.5. COVID-19

Koronavirüs, periyodik şekilde yarasa gibi hayvan türlerini geçerek insan popülasyonlarına bulaşmış ve sürekli artan büyük ölçekli bir salgına neden olmuştur. Yeni bir koronavirüs olan şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde görülmüştür ve o tarihten bu yana hızla yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Şubat 2020'de COVID-19 olarak belirlenen yeni koronavirüs SARS-CoV-2, insanı enfekte eden oldukça patojenik koronavirüslerden biridir (12). COVID-19 insanlarda hafif (asemptomatik veya grip benzeri) ile şiddetli (akut solunum sıkıntısı sendromu ve fulminan solunum yetmezliği) semptomlarla değişen bir solunum sistemi hastalığı spektrumuna sahiptir (13). Diğer solunum yolu virüsleriyle karşılaştırıldığında oldukça bulaşıcıdır ve ölüm oranı yüksektir. Özellikle hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olmak üzere kronik hastalığa sahip olan bireyler, SARS-CoV-2 ile enfekte olduklarında, kronik hastalığı olmayan hastalara kıyasla daha kötü klinik sonuçlara sahiptir (14).

1.5.1. COVID-19 ve Kistik Fibrozis

Akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin hücre içine girişi, hava yolu epitel hücrelerinin, goblet salgı hücrelerinin ve tip II pnömositlerin plazma zarında bulunan sivri uç (S) kaplama proteininin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanmasına ve serin proteaz transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) tarafından S protein hazırlanmasına bağlıdır. ACE2, anjiyotensin II'yi (ANG II) düşürerek antiproliferatif ve antifibrotik etkilere aracılık eder ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) proinflatuar etkilerini dengeler (14). ACE2 aracılığıyla gerçekleşen hücre içine girişi, furin enzimi tarafından kolaylaştırılmaktadır. Furinin viral patogenezdaki rolü yakın zamanda gözden geçirilmiştir ve yazarlar, 'bazı koronavirüslerin patogenezinin daha önce S-protein sekansında furin benzeri bir bölünme bölgesinin varlığıyla ilişkili olduğunu' belirtmektedir (15). ACE2 seviyelerindeki değişiklikler, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun şiddetini etkileyebileceğinden ACE2 ve TMPRSS2 gen ekspresyonunun KF'li hastalarda değişip değişmediğini belirlemek amacıyla gen mikrodizi verileri analiz edilmiştir. Analiz sonucunda SARS-CoV-2'in KF hastalarında genel popülasyona göre daha kötü sonuçlara yol açmayabileceği sonucuna varılmıştır. Yapılan analiz, KF olmayan hücrelere kıyasla KF hava yolu epitel hücrelerinde ACE2 mRNA'nın yükseldiğini ve TMPRSS2 mRNA'nın azaldığını ortaya çıkarmıştır. Artmış ACE2'nin epitel hücrelere SARS-CoV-2 bağlanmasını ve proinflatuar olan ANG II'nin antiinflatuar olan anjiyotensin-1-7'ye dönüşümünü artıracığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle artan ACE2, SARS-CoV-2'ye bağlı iltihabı ve akciğer hasarını azaltacak ayrıca, azalmış TMPRSS2'de SARS-CoV-2'nin hava yolu epitel hücrelerine girişini azaltacaktır (14). KFTR geninde meydana gelen mutasyonlar, hava yolu epitel hücrelerinin apikal hücre membranındaki fonksiyonel KFTR kanallarının kullanılabilirliğini azaltarak klorür ve bikarbonat sekresyonunda, hava yolu yüzey sıvısının hacminde ve pH düzeyinde azalmaya ve yapışkan mukusun aşırı salgılanmasına yol açmaktadır. Anormal şekilde yapışan mukusla birlikte mukosilyer klirens azalır ve

akciğerlerden zayıf bakteriyel klirensin ortaya çıkmasına neden olur. Bu hava yolu enfeksiyonuna karşı kemokin ve sitokin ekspresyonu (IL-8) ve tümör nekroz faktörü (TNF) ve müsin sekresyonunun yanı sıra polimorfonükleer lökositlerin (PMN) birikimi ve proinflatuar olan serin proteazların salınımını içeren yoğun bir inflammatuar reaksiyon süreci başlar (16). İskelet proteinleri, diğer iyon kanalları, elektronötr iyon taşıyıcıları ve zar reseptörleri dâhil olmak üzere hava yolu epitel hücrelerindeki çok sayıda proteinle etkileşime giren KFTR geninde meydana gelen mutasyonlar, KFTR ile etkileşime giren proteinlerin işlevi üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Sonuçlar birlikte ele alındığında, KFTR genindeki mutasyonların ACE2 ve TMPRSS2'nin miktarını SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akciğer hasarı üzerindeki etkilerini hafifletecek şekilde değiştirebileceği gözlenmektedir (14).

1.5.2. Pandemi Döneminde Kistik Fibrozis Sıklığı ve Semptomları

Viral enfeksiyonlar, KF'nin seyrinde önemli bir rol oynadığından, KF hastalarının SARS-CoV-2 enfeksiyonu durumunda ciddi belirtiler geliştirme riskinin yüksek olduğu düşünülmelidir (16). Ancak KF'li hastalar genellikle solunum yolu viral enfeksiyonları tarafından tetiklenen akut alevlenme riski altında olsalar da, KF'li bireylerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma riskinin daha yüksek olmadığı gösterilmiştir (17).

İtalyan KF Kayıt Anketi'nde Şubat-Mayıs 2020 döneminde 13 KF hastasının SARS-CoV-2 pozitif sonuç verdiği bildirilmiştir. SARS-CoV-2 pozitif KF hastalarının tümü, Kuzey İtalya'nın endemik bölgelerinde yaşamaktadır ve aile üyelerinden SARS-CoV-2 enfeksiyonu bulaştığı belirtilmiştir. 13 KF hastasının genellikle hafif solunum semptomları bulunmaktadır. Hiçbir hasta yoğun bakım ünitesine yatırılmamıştır. Araştırmanın devamında, 11 hastanın (%85) iyileştiği yalnızca 2 hastanın (%15) hala COVID-19 pozitif olduğu belirtilmiştir (16). Diğer Avrupa ülkelerinde SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş KF'li hasta sayısı Fransa'da 5, Birleşik Krallık'ta 7, Almanya'da 5 olarak bildirilmiştir (18). İspanya'da geriye dönük olarak yapılan gözlemsel bir çalışma, genel İspanyol popülasyonu ile karşılaştırıldığında COVID-19 olan 8 KF hastasında daha düşük morbidite ve mortalite gözlemlendiğini bildirmiştir. Bu nedenle KF'li hastalara ilişkin sınırlı sayıdaki veriler, altta yatan akciğer patolojisine rağmen önemli ölçüde daha kötü bir prognoz göstermemektedir (19). Bu gözlemler ve diğer Avrupa ülkelerinden elde edilen veriler, KF popülasyonunda SARS-CoV-2 insidansının (%0,07) genel popülasyondaki ortalama insidansın (%0,15) beklenmedik bir şekilde altında olduğunu göstermektedir (16).

Küresel olarak, yaklaşık 100.000 KF'li hastadan oluşan bir popülasyonda 100'den az COVID-19 enfeksiyonu vakası bildirilmiş ve yaklaşık %90'ının nispeten az semptom ve komplikasyon sergilediği görülmüştür (15). Amerika Birleşik Devletleri, diğer tüm ülkelerdeki toplam COVID-19 vaka sayısını aşmış olsa da KF hastaları arasındaki COVID-19 vakaları nispeten daha azdır. 4 Haziran 2020 sonu itibarıyla, KF hasta kayıtlarına göre 17'si hastaneye yatış ve 2'si ölüm olmak üzere sadece toplam 42 vaka teşhis edilmiştir. Ülkenin KF popülasyonu arasında COVID-19 insidansı, genel ABD nüfusunun %0,58'ine kıyasla %0,14'tür (20).

23 Temmuz 2020 itibarıyla 19.729 vaka ve 2062 ilgili ölümlü Veneto bölgesi, COVID-19'dan en güçlü şekilde etkilenen İtalyan bölgelerinden biridir. COVID-19'dan en çok etkilenen ülkelerden biri olan İtalya'da KF Merkezinde takip edilen 532 KF'li hasta ile retrospektif bir çalışma yürütülmüştür. 1 Nisan'dan 23 Temmuz 2020'ye kadar, Veneto'daki 532 hastanın tümü ile temasa geçilmiştir. Test edilen tüm hastalarda solunum enfeksiyonu ile uyumlu semptomlar gözlenmiştir. 118 hastaya (%22,2) burun ve boğaz sürüntü testi uygulanmıştır. Test yapılan 118 KF'li hastanın ortalama yaşı 27,5'tir. Test sonuçlarına bakıldığında KF hastalarının SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı önemli ölçüde korunduğu bulunmuştur. Test yapılmış 118 KF'li bireyden sadece 46 yaşında, daha öncesinde akciğer nakli yapılmış bir erkek hasta COVID-19 ile enfekte bulunmuştur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu üzerine hasta, kuru öksürük ve hafif artmış vücut ısısı gibi sadece hafif semptomlar bildirmiştir. Yoğun bakıma alınması gerekmemiştir. Bu veriler, Veneto bölgesel KF popülasyonundaki COVID-19 enfeksiyon oranının, genel popülasyondaki %0,40'ın aksine %0,19 olduğunu göstermektedir. KF durumunun, COVID-19 için bir komorbiditeyi temsil etmesi beklenirken veriler bunun aksine, SARS-CoV-2 salgınından en çok etkilenen İtalyan bölgelerinden biri olan Veneto bölgesindeki KF popülasyonunda COVID-19 yaygınlığının genel popülasyonla karşılaştırıldığında azaldığını göstermektedir. Elde edilen veriler, Avrupa Kistik Fibrozis Derneği'nin "Avrupa'da COVID-KF projesi" tarafından yapılan gözlemler sonucu ortaya çıkan kanıtlarla uyumludur. Bu çalışmadan elde edilen ön verilere göre, yaklaşık 48.000 Avrupalı KF hastası arasında yalnızca 8 hastanın yoğun bakım ünitesine yatırılması gerekmiş ve yalnızca 3'ü COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiştir (21).

Arjantin, Brezilya, Şili, Fransa, Almanya, İtalya, Rusya, Güney Afrika, İspanya, İsveç, İsviçre, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri ülkelerinden bildirilen 13 rapor vakası doğrultusunda SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş 18 yaş altı 105 KF'li çocuğa ilişkin veriler analiz edilmiştir. 31 çocukta Pseudomonas aeruginosa solunum enfeksiyonu görülmüştür. Yalnızca 2 çocukta çalışma öncesinde nakil (bir akciğer ve bir karaciğer) gerçekleştirilmiştir. 105 çocuğun dörtte birinden biraz fazlası asemptomatiktir. Semptomları olanlarda ateş (%73) ve öksürük (%72) en sık görülen belirtilerdir. Daha az sıklıkla bildirilen diğer semptomlar, her biri iki vakada bildirilen yorgunluk, baş ağrısı ve bir çocuğun yaşadığı tat ve koku kaybıdır. Çocukların %71'i evde bakım görürken, geri kalanı çeşitli düzeylerde bakım ihtiyacı nedeniyle hastaneye kaldırılmıştır. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş yalnızca bir çocuk 6 hafta sonra yoğun bakıma alınmıştır. Doğrudan COVID-19 ile ilişkilendirilen bir ölüm gerçekleşmemiştir (13).

13 ülkede bebek ve adolesanlar ile yapılan çalışmada, COVID-19 hastalık şiddetinin mevcut en iyi göstergesi olarak hastaneye kabul edilen çocukların özellikleri ile evde bakım görenler karşılaştırılmış ve hastaneye yatırılan çocuklarda daha düşük akciğer fonksiyonu ve BKİ persentil değerlendirmesinde Z skorlarının daha düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir. Çalışma bulguları, KF'li çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonun genellikle daha hafif COVID-19 semptomları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte KF'li çocukların, düzenleyici onaylar alındıktan sonra SARS-CoV-2 için aşılama programlarına erişim için bir öncelik olarak kabul edilmesi önemli görülmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan KF'li çocukların takibi,

herhangi bir uzun vadeli komplikasyonun gelişimini veya akciğer fonksiyonu üzerindeki etkiyi değerlendirmek için oldukça önemlidir (13).

Kistik fibrozisli hastalar, konakçı savunmasında yer alan hava yolu epitel hücreleri ve viral replikasyonda yer alan değişen hücre içi süreçler nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonuna daha az duyarlıdır. Ayrıca SARS-CoV-2'nin, epitel sodyum kanalının furin bölünmesi ile proteolitik aktivasyonunu taklit ettiği gösterilmiştir. Bu, SARS-CoV-2'nin KF hava yolu epitel hücrelerine daha az girmesi için potansiyel bir mekanizma sağlar (13). Ayrıca KF'li hastalar maske kullanımı, temas izolasyonu ve kamplar, kapalı mekân etkinlikleri gibi sosyal etkinliklerle ilgili sınırlamalar içeren katı kuralları çocukluktan itibaren uygulamaktadır (20). KF'li hastalar arasında COVID-19 prevalansının ve mortalitesinin genel popülasyona göre daha az görülmesinde, koruyucu maske takılması, insanlarla temasın azaltılması veya konakçı faktörlerden kaçınmak gibi tipik davranışlar rol oynayabilir (16, 21). Hastalığın ciddiyetinde vakalar arasında dikkate değer şekilde değişiklikler vardır. Enfeksiyonun uzun süreli etkileri hala bilinmemektedir (16, 18, 19).

1.5.3. COVID-19'lu Kistik Fibrozis Hastalarında Tıbbi Beslenme Tedavisi

Kistik fibrozisli hastaların gereksinimlerini karşılayabilmek için beslenmenin düzenlenmesi oldukça önemlidir. KF'li hastalarda büyüme geriliği ve malnütrisyon sık görülen bir sorundur. Beslenme durumu, akciğer sağlığı ve fonksiyonlarını da etkilemektedir. Hastalar, beslenme durumunun değerlendirilmesi için 3 ayda bir izlenmelidir. KF'li hastalarda; yağ, vitamin ve minerallerin emilimindeki azalma sonucunda enerji ve besin alımı azalmaktadır. Tekrarlayan ve kronik akciğer hastalığı nedeniyle oluşan iştahsızlık ve artan enerji ihtiyacı da enerji dengesizliğine katkıda bulunmaktadır. KF'li hastaların enerji ihtiyacını karşılayabilmek için yaşına göre günlük enerji ihtiyacının %120-150'si verilmelidir. Bu enerjinin %15-20'si proteinlerden, %35-45'i yağlardan, kalanı ise karbohidratlardan sağlanmalıdır (8, 22). KF'li hastalarda enerji ihtiyacını karşılayabilmek için çocuğun beslenme alışkanlıklarına uygun şekilde yüksek enerjili besinler verilmelidir. Buna yönelik anne sütü ile beslenen bebeklerde daha sık beslenme ve anne sütünü zenginleştirme önerilirken formula ile beslenen bebeklerde daha yüksek enerji/protein içeren veya daha konsantr bir formula diyetisyen kontrolünde düşünülebilir. Çocuk ve yetişkinlerde ise enerji alımı, örneğin yağ ile zenginleştirilmiş yiyeceklerin daha fazla ve daha sık yenmesi ile artırılabilir. Bu amaçla yiyecekler, linoleik asitten zengin bitkisel yağlar, tereyağı, zeytinyağı, krema veya peynir eklenebilir. Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için yağ seçiminde doymamış yağlar tercih edilmelidir (23).

Kistik fibrozisli hastalarda pankreas enzim yetersizliğine bağlı yağ sindirim ve emilimi güçleşmektedir. Hem elzem yağ asidi eksikliğini önlemek hem de A, D, E, K vitaminlerinin emilimine yardımcı olmak için yağ alımı önemlidir. KF'li hastalarda takviye edilmesi gereken vitamin seviyeleri Tablo 1'de gösterilmiştir (23). D vitamini eksikliği, KF hastalarında gözlemlenen ortak bir durumdur. KF hastalarının genellikle COVID-19'a karşı koruyucu bir etkiye sahip olabilecek D vitamini takviyesi alması da KF'li hastalar arasında COVID-19'un prevalansını azaltan faktörlerden sayılabilir (21).

Kistik fibrozisli hastalarda özellikle sıcak hava koşulları nedeniyle ortaya çıkan terlemeyle aşırı miktarda sodyum kaybı görülebilir. Sodyum eksikliği büyüme ve gelişmede bozulmalara yol açacağından dikkatle izlenmelidir. Sodyum eksikliği riski olan bebeklere gün boyunca küçük porsiyonlarda su veya meyve suyu ile seyreltilmiş tuz verilmelidir. 0-6 aylık anne sütü alan bebeklerde 1-2 mmol/kg/gün sodyum takviyesi yapılmalıdır. Sıcak hava koşullarında yaşayan veya kusma, ateş, ishal veya takipne nedeniyle artan sıvı kaybı olan bebekler için günde 4mmol/kg/güne kadar sodyum alımı artırılmalıdır. Daha büyük çocuklarda veya yetişkinlerde ise aşırı terlemenin beklendiği stres durumlarında tuzlu yiyecekler, sodyum klorür kapsülleri veya şişeleri aracılığıyla sodyum takviyesi yapılmalıdır (23).

Kistik fibrozisli hastalar, emilim bozukluklarından dolayı pankreatik enzim replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Enzim preparatları, her besin alındığında alınmalı ve besin miktarına göre dozu ayarlanmalıdır (24).

Kistik fibrozisli hastalar ve aileleri, hastalığın yönetilmesinde genel popülasyona kıyasla birçok zorlukla karşı karşıyadır (25). Birçok izole aile, bu salgın sırasında ilaç ve yiyecek alma konusunda endişelidir. Çoğu ülke, izole edilmiş kişilere teslimatları sağlamak için gönüllüler aracılığıyla sistemler kurmuştur. Ancak pandemi ilerledikçe bu sistemlerin sürdürülmesi, KF'li hastalar ve aileleri için bir öncelik olacaktır (18).

Beslenme açısından yeterli ve güvenli besinlerin sınırı veya belirsiz mevcudiyetini ifade eden gıda güvenizliği, KF'li aileler arasında genel nüfusa göre daha yüksek bulunmuştur. KF'li hastaların emilim bozukluğu ve daha yüksek pulmoner fonksiyonla ilişkili olarak ideal vücut ağırlığını korumaları için yeterli ve besleyici besinlere erişimleri hayati önem taşımaktadır (25). COVID-19 enfeksiyonu yetersiz beslenme riskini artırabilirken, ekonomik krizin neden olduğu gıda güvenizliği ve COVID-19 pandemisi dönemindeki sosyal izolasyon da yetersiz beslenmeye katkıda bulunabilir (26). KF'li hastalar ile yapılan bir çalışmada, pandemi sırasında (%21,8) görülen gıda güvenizliğinin pandemi öncesine göre (%18,8) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca gıda güvenizliği yaşadığını bildiren KF'li hastalarda gıda güvenizliği yaşamayanlara göre ağırlık kaybının daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla %32,1 ve %13,1) (27).

Ağırlık değişimlerinin izlenmesi, KF'li hastaların beslenme değerlendirmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Beslenme ve Diyetetik Akademisi'nin Covid-19 Pandemisi Sırasında KF'li hastalar için verdiği beslenme önerilerinde; bebek, çocuk ve yetişkin hastaların ağırlık takiplerinin düzenli bir şekilde yapılmasına yer verilmiştir. Ayrıca hastaların besin değeri yüksek çeşitli yiyecek ve içecekleri tüketmesi ve ucuz ve sağlıklı yemekler için kaynaklar sağlamaya teşvik edilmesi önerilmektedir. Ailelerin evde yeterli miktarda oral/enteral beslenme solüsyonu, enzim ve vitamin bulundurması sağlanmalıdır (28).

Diğer bir endişe, KF için yeni tedavilerin geliştirilmesinin durdurulmasıdır. Avrupa'da hiçbir yeni klinik araştırma başlatılmamakta ve devam eden araştırmalara hasta alımı durdurulmaktadır. Ulusal tavsiye pandemiye yanıt verecek şekilde hızla değiştiğinden, KF organizasyonlarının bu tavsiyeyi bağlama oturtmaları ve hastalar ve aileleri için

varsayma değil, açık kanıtlara dayanan bilgileri sunmaları önemlidir. Genç ve sağlıklı insanların ölümüne tanık olmak, izolasyon ve geleceğe yönelik belirsizlikler tüm toplum ve sağlık hizmetleri üzerinde olağanüstü bir stres yaratmaktadır (18). Hastanın COVID-19'a maruziyetini azaltmak ve kaynakları en iyi şekilde kullanmak için uzman KF merkezleri ile ağ iletişimi sürdürülmeli ve telefon veya video konsültasyonları kullanılarak KF merkezlerine ulaşılmalıdır (11).

2. Sonuç ve Öneriler

Kistik fibrozisli hastalar; enfeksiyon, malnütrisyon ve çeşitli komplikasyonların varlığı nedeniyle normal popülasyondan daha hassas bir gruptur. Bu hastaların, özellikle kronik akciğer enfeksiyonları, yetersiz besin alımı ve immün sistemdeki zayıflama nedeniyle COVID-19 açısından risk altında olduğu düşünülse de konakçı savunmasında yer alan hava yolu epitel hücreleri ve viral replikasyonda yer alan değişen hücre içi süreçler nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonuna daha az duyarlı oldukları gösterilmiştir. KF'li hastaların enerji gereksinimini yaşlılarına göre daha yüksek olduğundan bu grupta büyüme geriliği ve malnütrisyon sık görülen önemli bir sorundur. KF'li hastalar ve aileleri, hastalığın yönetilmesinde genel popülasyona kıyasla birçok zorlukla karşı karşıyadır. Özellikle pandemi sürecinde ilaç ve yiyecek alımı, gıda güvenizliği ve sosyal izolasyon gibi nedenlerle tıbbi tedavi ve beslenme tedavisinde karşılaşılan zorluklar artış göstermiştir.

COVID-19 hızlı kılavuzu kapsamında hastalara, ailelerine ve bakıcılarına, hastanın COVID-19 olabileceğini düşünmeleri durumunda semptomlarının uygun şekilde değerlendirildiğinden emin olmak için KF ekibiyle iletişime geçmeleri gerektiği söylenmelidir. Hastaların yüz yüze randevulara katılmaları gerekiyorsa, COVID-19 ile enfekte olma veya enfeksiyon yayma riskini azaltmak için, bir aile üyesi veya bakıcıyla yalnız kalmalı ve mümkünse toplu taşıma kullanmaktan kaçınmalıdırlar. Sağlık uzmanları tarafından yapılan ev ziyaretleri SARS-CoV-2 bulaşma riski taşıyan ve ailelere hava yolu temizliği ve egzersiz sürdürme dâhil olmak üzere KF bakımı yönetiminin tüm yönleri hakkında tavsiyelerde bulunmak için sanal klinikler kullanılmalıdır. Bu süreçte ek olarak KF'li bireyin beslenme durumu diyetisyen tarafından belirli periyotlarla kontrol edilmelidir. Pandemi döneminde KF'li hastaların ağırlık değişimlerinin izlenmesi beslenme durumunun saptanmasında yararlı olacaktır. Hastaların enerji ve besin ögesi içeriği yüksek, ulaşılabilir ve ekonomik besinlere ulaşmalarının sağlanması desteklenmelidir. Ailelerin evlerinde yeterli miktarda enzim, oral/enteral beslenme solüsyonları ve vitamin/mineral bulundurduğundan emin olunmalıdır. Hastalara özel kişisel beslenme planları oluşturularak sağlıklı bir beslenme planını teşvik etmeye devam edilmeli ve öneriler, market erişimi ve gıda güvenizliği dahil olmak üzere hastaların koşullarına göre uyarlanmalıdır.

3. Alana katkı

Literatürde yapılan taramalar sonucunda, bu konuda Türkçe yazılmış derlemeye rastlanılmamıştır. Bu derleme, KF'li hastaların pandemi döneminde yaşadığı zorluklar ve tıbbi beslenme tedavisine ilişkin detaylı ve güncel bilgiler sağlanmasıyla Türkçe literatüre katkıda bulunacaktır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: MY; **Tasarım:** MY, BAG, BC; **Denetleme:** MY, BAG, BC; **Kaynak ve Fon Sağlama:** -; **Malzemeler:** -; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** -; **Analiz/Yorum:** -; **Literatür Taraması:** MY, BAG, BC; **Makale Yazımı:** MY, BAG, BC; **Eleştirel İnceleme:** BAG.

Kaynaklar

- Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das Coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronchiektasien. *Wien Med Wochenschr.* 1936;86:753-6.
- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *American journal of Diseases of Children.* 1938;56(2):344-99.
- Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(33-34):564-74.
- Scotet V, L'Hostis C, Ferec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel).* 2020;11(6).
- Aydemir Ö, Kiper N. Dünyada ve Ülkemizde Kistik Fibrozis Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2007;3(14):1-3.
- Hangul M, Pekcan S, Kose M, Acican D, Sahlar TE, Erdogan M, et al. The Incidence of Cystic Fibrosis in the Central Region of Anatolia in Turkey Between 2015 and 2016. *Balkan Med J.* 2019;36(3):179-83.
- Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4).
- Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi.* 2011;12(2):1-140.
- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23(3):545-9.
- Rowe SM, Clancy JP, Wilschanski M. Nasal potential difference measurements to assess CFTR ion channel activity. *Methods Mol Biol.* 2011;741:69-86.
- National Health Service. Cystic Fibrosis: Treatment. [cited 2022 Mar 16]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/cystic-fibrosis/treatment/>.
- Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* 2020;551:1-9.
- Bain R, Cosgriff R, Zampoli M, Elbert A, Burgel PR, Carr SB, et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study. *J Cyst Fibros.* 2021;20(1):25-30.
- Stanton BA, Hampton TH, Ashare A. SARS-CoV-2 (COVID-19) and cystic fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(3):L408-L15.
- Peckham D, McDermott MF, Savic S, Mehta A. COVID-19 meets Cystic Fibrosis: for better or worse? *Genes Immun.* 2020;21(4):260-2.
- Fainardi V, Longo F, Chetta A, Esposito S, Pisi G. Sars-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis. An overview. *Acta Biomed.* 2020;91(3):e2020035.
- Mathew HR, Choi MY, Parkins MD, Fritzler MJ. Systematic review: cystic fibrosis in the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *BMC pulmonary medicine.* 2021;21(1):1-11.

18. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):e35-e6.

19. Mondejar-Lopez P, Quintana-Gallego E, Giron-Moreno RM, Cortell-Aznar I, Ruiz de Valbuena-Maiz M, Diab-Caceres L, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: Incidence and results of the national CF-COVID19-Spain survey. *Respir Med.* 2020;170:106062.

20. Chapman KD, Moffett KS. Cystic Fibrosis and COVID-19. *South Med J.* 2020;113(9):422.

21. Bezzeri V, Lucca F, Volpi S, Cipolli M. Does cystic fibrosis constitute an advantage in COVID-19 infection? *Italian Journal of Pediatrics.* 2020;46(1):1-3.

22. Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği. Hekimler için Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara; 2020. Available from: <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2020/01/Hekim-KF-kitapcik-son-basilan.pdf>

23. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECF5 guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557-77.

24. Somaraju URR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD008227.

25. Brown PS, Durham D, Tivis RD, Stamper S, Waldren C, Toevs SE, et al. Evaluation of Food Insecurity in Adults and Children With Cystic Fibrosis: Community Case Study. *Front Public Health.* 2018;6:348.

26. Feeding America. The impact of the coronavirus on food insecurity in 2020 & 2021; 2021 [cited 2022 Aug 9]. Available from: https://www.feedingamerica.org/sites/default/files/2021-03/National%20Projections%20Brief_3.9.2021_0.pdf.

27. Lim JT, Ly NP, Willen SM, Iwanaga K, Gibb ER, Chan M, et al. Food insecurity and mental health during the COVID-19 pandemic in cystic fibrosis households. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(5):1238-44.

28. Academy of Nutrition and Dietetics Evidence Analysis Center. Cystic Fibrosis Nutrition Care during the Novel Coronavirus Covid-19 Pandemic. [cited 2022 Aug 9]. Available from: https://www.andeal.org/files/files/Cystic%20Fibrosis%202020/CF_nutrition-care-during-covid19.pdf