



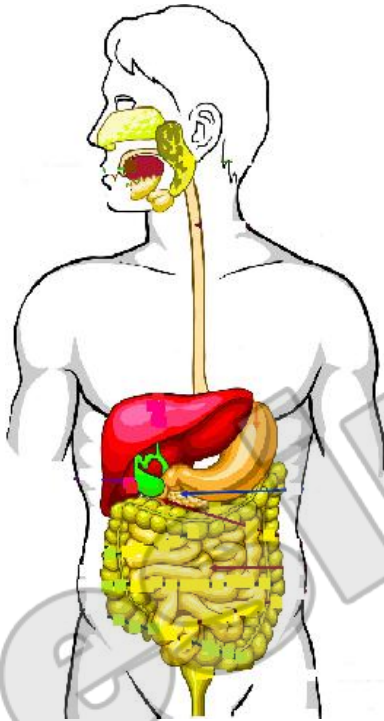
Kistik fibrozis & Gastrointestinal Sistem

Prof. Dr. Yeşim Öztürk

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Uzmanı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzmanı

2013

Kistik fibrozis & Gastrointestinal Sistem



- Gastrointestinal,
- Hepatik,
- Nutrisyonel problemler



Kistik fibroziste pankreatik hastalık-1

- Pankreatik fenotip
 - Egzokrin pankreas yetersizliđi
 - Egzokrin pankreas yeterliliği
- **Egzokrin pankreas yetersizliđi**
 - Fekal yağ atılımı, oral yağ alımının >%7



Kistik fibroziste pankreatik hastalık-2

- Pankreatik fenotip **yaşla değişir**
 - **Yenidoğan** döneminde kistik fibrozisli bebeklerin **%60'ında pankreas yetmezliği var**
 - Daha büyük çocuklarda bu oran **%85-90'dır**.
 - **Yaşla birlikte pankreas rezervi azalıyor.**
 - Egzokrin pankreas fonksiyonları yeterli kistik fibrozisli olguların **%25-40'ı 5 yıl sonra pankreatik yetmezlik gelişir** (rekurren pankreatitle ilişkisiz).



Kistik fibroziste pankreatik hastalık-3

- Genotip/pankreatik fenotip ilişkisi:

- **$\Delta F508$ homozigot** : %99'unda pankreas yetmezliği +
- **$\Delta F508$ "compound" heterozigot**: %70'inde pankreas yetmezliği +
- **$\Delta F508$ olmayanlarda** : %35'inde pankreas yetmezliği +
- **R117H, R334W, R347P, A455E mutasyonları**nda pankreas yetmezliği yok. Bunlarla birlikte pankreatik yetmezlik yapan mutasyon (non- $\Delta F508$) varsa pankreatik yeterlilik aleli baskın olduğundan yetmezlik görülüyor.
 - **Class I ve III mutasyonları** pankreatik yetmezlik ile ilişkili. Bunların %43'ü daha sonra yetmezlik geliştiriyor.
 - **Class IV ve V mutasyonları** pankreas yeterliliği ile ilişkili

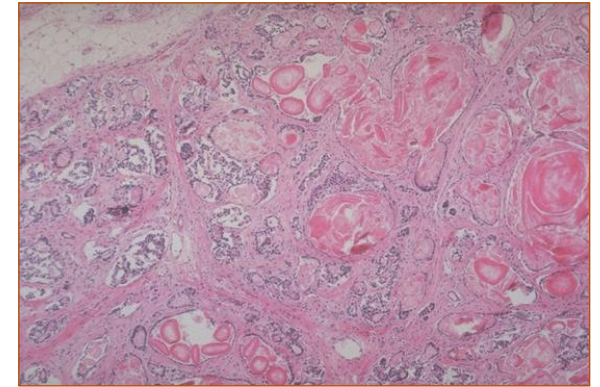
- Çocuklarda genotiplemenin pankreas fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeri yoktur.



Egzokrin pankreas hastalığı

- **Patoloji**

- Yaygın fibrozis, kist formasyonu
- Asiner dokunun yağ dokusuna değişimi, duktal genişlemeler, obstrüksiyonlar, kalsifikasyonlar, morfolojik değişiklikler **yaşla gelişir**
- <4 ayın altında kistik fibrozisli bebeklerde pankreatik kanalları tıkayan eozinofilik salgılar ve duktal genişlemeler +
- Asiner doku relatif olarak normal
- Asiner/bağ dokusu oranı yaşla azalmakta





Pankreatik yetmezlik-klinik özellikler

- Büyük yaştaki kistik fibrozisli olguların %80-90'ında pankreatik yetmezlik mevcuttur.
 - Sık kötü kokulu, bol miktarda ve yağlı dışkılama, karın şişliği
 - **Nutrisyonel durumun kötü olmasına bağlı olarak:**
 - Zayıflık, boy kısalığı
 - Rektal prolapsus
 - Ödem, asit
 - Yağda eriyen vitamin, esansiyel yağ asidi ve mineral eksiklikleri
- İlerleyen yaşlarda akciğer semptomları GİS semptomlarının önüne geçebilir. Bu durumlarda ayrıntılı sorgulama ve laboratuvar testleri ile pankreatik yetmezlik ortaya konur.



Pankreatik yeterlilik-klinik özellikler

- Pankreatik yetmezliği olmayan kistik fibrozislerin;
%39'unda **parmaklarda çomaklaşma**
%30'unda **nazal polipler**
%4'ünde **rektal prolapsus**
- Sadece **rektal prolapsus** ya da **nazal polipi** olan asemptomatik çocuklarda kistik fibrozis dışlamak için **ter testi** ya da **genotipleme** yapılmalı



Pankreatik yetmezlik tanısı-1

- Ter testi ve/veya genotipleme ile kistik fibrozis tanısı konduğu anda pankreatik fonksiyonlar değerlendirilmelidir.
- Biyokimyasal olarak;
 - **Hipoalbuminemi**
 - **Yağda eriyen vitaminlerin düşük serum seviyeleri**
 - **Dışkı mikroskopisinde yağ damlacıkları görülmesi** pankreas yetmezliğini düşündürür ancak olmaması dışlamaz.

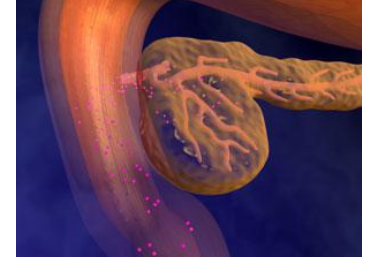


Pankreatik yetmezlik tanısı-1

- Tarihsel olarak pankreatik fonksiyonu deęerlendirmede altın standart testler:

- Direkt kantitatif **pankreas uyarı testleri**

- Çok değerli olmasına rağmen invazivdir (Nazoduodenal intubasyon, IV yol açılması, radyasyona maruziyet).



- İndirekt olarak **5 günlük yağ balans çalışmaları** sırasında fekal yağ atılımı, yağ malabsorpsiyon katsayısı (CFM) veya yağ absorpsiyon katsayısı (CFA) belirlenmesi



Pankreatik yetmezlik tanısı-2

- Bir çok klinikte **fekal yağ atılımını indirekt olarak ön gören testler** uygulanır
 - >6 ay süt çocuklarında fekal yağ atılımı, alımın >%7 ise malabsorpsiyon +.
 - <6ay süt çocuklarında fekal yağ, oral yağ alımının >%10-15 ise malabsorpsiyon +.
 - Pankreas yetmezliği olanlarda fekal yağ atılımı >2g/gün
 - MCT içeren formula ile beslenen bebeklere dikkat!
(van de kamer testi)





Pankreatik yetmezlik tanısı-3

- Çok kullanılan indirekt 2 test:
 - **Fekal elastaz-1**
 - Fekal elastaz, bir endoproteaz olup sadece insana ve pankreasa özgüdür.
 - **Büyük çocuklara $<100\mu\text{g/g}$ dışkı ise pankreatik yetmezlik +**
 - **C¹³ trigliserit nefes testi**



Pankreatik yetmezlik tedavisi-1

- **Mikrosferik oral enzim replasman tedavisi (MOERT)**

Küçük mikrosferler içeren jelatin kapsüller



- Jelatin mide asidinde çözünüyor. Ancak pankreatik ekstrakt içeren mikrosferler sadece pH>6, ince bağırsakta çözünüyor.
- **5-10 yaşlar arasında 5000U/kg/gün lipaz** dozunda ERT normale yakın büyümeyi sağlar. Yağ alımının >%20 dışı ile atan dirençli hastalarda daha yüksek dozlar kullanılır. Bazı merkezler hastayı bağırsak semptomlarına göre doz ayarlamayı hastaya bırakırlar.50000IU/kg/gün
- Ancak yüksek dozlarda komplikasyon! : **fibrozan kolonopati**
10 000IU/kg/gün aşılmamalı, 5000IU/kg/gün civarına tutulmalı



Pankreatik yetmezlik tedavisi-2

- Mikrosferik oral enzim replasman tedavisi (MOERT)
 - **Dışkı sayısı fazla, dışkıda yağ atılımı oral alımın >%20 ise doz arttırmadan önce;**
 - Hastanın ilaca uyumu araştırılmalı
 - İlaça uyumu iyi ise PPI ile asit supresyonu yapılmalı.
 - Buna da cevap yoksa başka hastalıklar araştırılmalı:
 - Çölyak hastalığı,
 - Giardiasis,
 - Bakteriyel aşırı çoğalma,
 - Karaciğer-biliyer kanal hastalıkları



Hepatobiliyer komplikasyonlar

Kistik fibroziste karaciğer ve safra yolları komplikasyonları

Safra kesesi

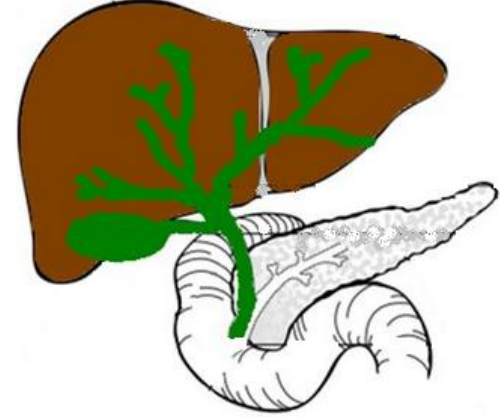
- Küçük safra kesesi
- Atretik kistik kanallar
- Genişlemiş safra kesesi
- Kolelitiyasis

Safra kanalları

- Duktal taşlar
- Koledok stenozu
- Sklerozan kolanjit
- Kolanjiyokarsinoma

Karaciğer

- Hepatosteatozis
- Fokal biliyer fibrozis (siroz)
- Multilobüler biliyer siroz
 - Portal hipertansiyon
 - Karaciğer yetmezliği





Kistik fibroziste safra kesesi hastalığı

- 1980'li yıllara kadar büyük kistik fibrozisli hastalarda **kolelitiasis** ciddi sorun idi.
 - Büyük kistik fibrozis olgularında postmortem **%24**
 - **7 yaş üstünde** postmortem **%12** idi.
 - **Yaşla kolelitiasis sıklığı ↑**
- 1980'lerin sonunda **MOERT** kullanılmaya başlanmasından sonra 4-19 yaş aralığında kolelitiasis saptanmadı.
- Malabsorpsiyonun iyi kontrol edilememesine bağlı safra asitlerinin dışkı ile aşırı kaybı safra asit havuzunun küçülmesine neden olmakta bu da karaciğerin yapım kapasitesini aştığından litojenik safranın oluşumuna ve **mikst kolesterol taşlarının** oluşmasına yol açıyor. OERT kullanılmasıyla malabsorpsiyon kontrol altına alınınca hersey düzeliyor.
- Kistik fibrozislilerde **bilirubin pigment taşlarının** sıklığı?





Kistik fibroziste safra kesesi hastalığı

- Kistik fibroziste en sık görülen safra kesesi anomalisi görüntülenemeyen / fonksiyone olmayan kesedir (**hipoplastik, mikro ya da atretik kistik kanallar**). (hepatobiliyer sintigrafi yapılan KF'lilerin %40'ında)



Klinik olarak hastalar genellikle asemptomatiktir. Herhangi bir inceleme gerekmez. Biliyer kolik varsa USG yapılmalı.



Kistik fibroziste biliyer kanal hastalığı

- **Distal common bile duct stenosis (CBDS):** pankreatik fibrozisin kanala eksternal basısına bağlı
 - KF'li hastalarda karaciğer nakli sırasında teknik zorluk-obstrüksiyon riski

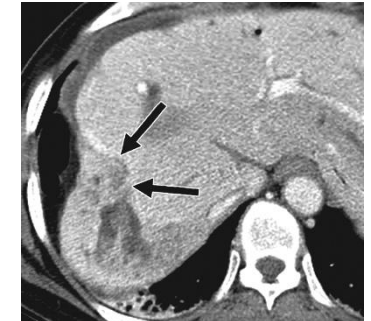


www.radiology.rsna.org

- İntrahepatik safra kanal değişiklikleri **dilatasyonlar- stenozlar**

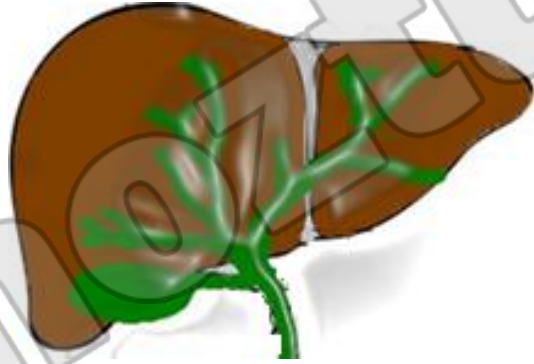
- **Kolanjiyokarsinoma** – safra kanal obstrüksiyonu olan kistik fibrozisli olgularda bildirilmiş.

Uzun süreli safra kanal hastalıkları malignite riskini arttırır mı?



www.radiology.rsna.org

Kistik fibroziste karaciğer hastalığı

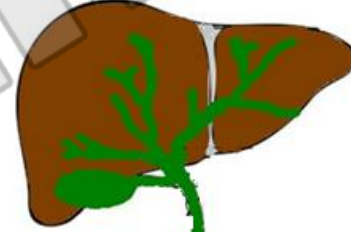


yesimmediyeturk.com



Kistik fibroziste karaciğer hastalığı

- Gelişmiş ülkelerde mortalitenin %2-3'ünden sorumlu
- Patolojik olarak kistik fibroziste 3 karaciğer hastalığı:
 - **Hepatosteatozis**
 - postmortem %60
 - Makroveziküler
 - Etyolojisi ve klinik önemi?
 - **Fokal biliyer fibrozis/siroz (FBC)**
 - Postmortem <12 ay bebeklerde %15, büyük çocuklarda %43, erişkinde %72
 - **Multilobüler biliyer siroz (MBC)**
 - FBC'den daha ağır. Hepatositler iyi korunur. Büyük nodüler karaciğer
 - Portal hipertansiyon ve splenomegali olur.
 - Postmortem çocuklarda %5, erişkinlerde %20
 - Kistik fibroziste karaciğer yetmezliği alışılmadık bir durum





Kistik fibroziste karaciğer hastalığı

1. Hepatosteatozis

- postmortem %60
- Makroveziküler
- Etyolojisi ve klinik önemi?

2. Fokal biliyer fibrozis/siroz (FBC)

3. Multilobüler biliyer siroz (MBC)

KF ilişkili hafif karaciğer hastalığı

- Hafif-orta hepatomegali
- Hafif aralıklı ya da sürekli ALT, AST ↑
- GGT ↑ (FBC'de)
- Bu biyokimyasal anormalliklerin klinik önemi?

Klinik olarak önemli KF ilişkili karaciğer hastalığı

- Aralıklı kanal obstrüksiyonu – tanı zor!

Ciddi KF ilişkili karaciğer hastalığı

- Portal hipertansiyon
- Kronik karaciğer yetmezliği
- Büyük nodüler karaciğer+spleonmegali (hipersplenizm±)
- Tanı USG ve MRG ile
- Geç çocukluk ve erken adölesanda pik (%15)
- Belirli bir genotipi yok. PY olanlarda sık?



Karaciğer hastalığında tedavi-1

- Yıllık klinik ve biyokimyasal izlem
- **Az bir kısmında ciddi kistik fibrozisle ilişkili karaciğer hastalığı** olacağından **MBC** vakalarında portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği açısından daha yakın izlem
- Transaminaz yüksekliği olanlarda **UDCA** (5-15mg/kg/gün)
- Portal hipertansiyon varsa standart varis tedavisi (bant ligasyonu, shunt cerrahisi, transplantasyon)



Karaciğer hastalığında tedavi-2

- **Multilobüler biliyer sirozda karaciğer transplantasyonu**
 - **Sentetik fonksiyonlar bozulmadan**
 - Portal HT ve enfeksiyonlar akciğer fonksiyonlarını bozmadan
 - **Sentetik fonksiyonlar bozulduktan sonra**
 - Hipoalbüminemi
 - Koagülopati
 - Varsı kanamalarının bant lig., shunt cerrahisi ile düzeltilememesi
 - **Posttransplant mortalite ilk yılda %10**
- **Neonatal karaciğer hastalığı:** Yenidoğan tarama programı ile elde edilen veriler:
 - %5 direkt hiperbilirübinemi (>2mg/dl)
 - %0.4 siroz (biliyer atrezi?)



Kistik fibroziste gastrointestinal hastalık

Etkilenme **genetik dışı nedenlere bağlı**

Patognomonik: neonatal mekonyum ileusu ve distal intestinal obstruksiyon sendromu (DİOS)

- GİS hastalığı; **pankratik yetmezlik ve 2 ciddi CFTR mutasyonu ile birlikte**
- İnce bağırsak ve rektum biyopsilerinde **Cl- transportu bozuk**

Özofagus	GÖR, özofajit, striktür, varis
Mide-duodenum	Ülser, mide boşalmasında gecikme
İnce bağırsak	Neonatal mekonyum ileusu, volvulus, atrezi, mekonyum peritoniti; DİOS, invajinasyon, çölyak, giardiasis, ileal adenokarsinoma
Apendiks	Akut apandisit±perforasyon, apse, mukosel, invajinasyon
Kolon hast.,	Megakolon, pnömatozis intestinalis, fibrosing kolonopati, Crohn adenokarsinoma
Rektum	Rektal prolapsus

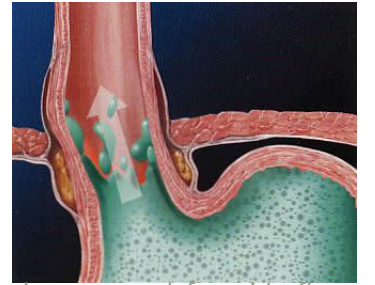


Kistik fibroziste gastrointestinal hastalık

- **Özofageal hastalık**

- **GÖR:** %25- bunların %50'sinde **özofajit+**

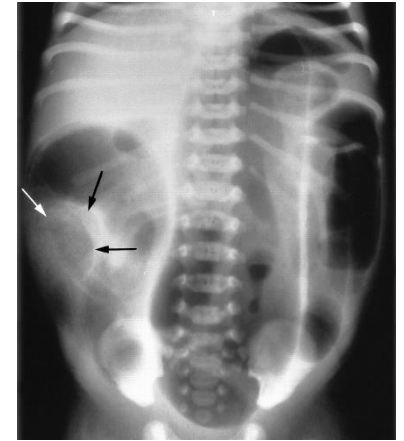
- Etiyolojisi multifaktoriyel.
- Akciğer hastalığı ve tedavisi, ilaçlar LES basıncını azaltıp mide boşalmasını geciktiriyor
- LES'in aralıklı ve uygunsuz gevşemeleri
- **Tanı** : pH monitorizasyonu, manometri, endoskopi ve biyopsi
- **Tedavi:** Asit supresyon tedavileri





Mekonyum ileusu

- Kistik fibrozisli bebeklerin **%15-20'sinde**
- **DF508 ve G552X** mutasyonları ile ilişkili
- İleoçekal bölgede koyu yapışkan mekonyuma bağlı tıkanıklık
- İntrauterin 15. haftadan itibaren saptanabiliyor
- **Obstrüksiyon bulguları** ile doğar: abdominal distansiyon, safralı kusma, mekonyum çıkışının olmaması
- Perforasyon ve mekonyum peritoniti, intraabdominal kalsifikasyonlar (az oranda)
- %50'sinde eşlik eden problemler olur: malrotasyon, volvulus, intestinal atrezi, kullanılmamış kolon.
- **Tanı:** Direkt grafi, nonionik kontrastlı lavman
- **Tedavi:** Noniyonik lavmanlar, cerrahi





Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DIOS)

- **Mekonyum ileusu ekivalanı**
- Yenidoğan dönemi dışında kistik fibrozisli çocuk ve büyüklerde **distal ileum ya da çekumda katı dışkı kitlesinin bulunması, pasajı tıkaması**
- %5-15 (yaş arttıkça sıklığı artabilir)
- **Sağ alt kadranda kitle, obstrüksiyon bulguları yok**
Sürekli karın ağrısı, gerginlik, iştah azalması
- Tedavi
 - Oral sıvı parafin
 - Mideye kolonoskopi hazırlığında kullanılan ilaçların verilmesi
 - Non iyonik lavman, cerrahi



www.bijj.org



Diğer GİS hastalıkları

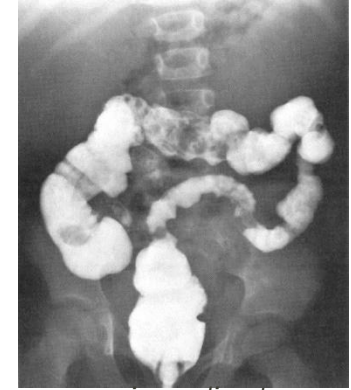
- Çölyak hastalığı ve Crohn hastalığı kistik fibroziste sık görülüyor.
- Akut apandisit normal popülasyona göre kistik fibroziste daha az görülür ancak teşhisi geç, perforasyon oranları daha yüksek
- Rektal prolapsus;
 - Kistik fibrozisin klasik özelliği, %20
 - Pankreas yetmezliği, malnütrisyon ile ilişkili
 - İlk kez rektal prolapsusu olan çocuklarda ter testi yapılmalı
 - Tekrarlayan prolapsuslarda pararektal triple SF enjeksiyonu başarılı



Fibrozan kolonopati



- Adölesan öncesi kistik fibrozislilerde görülür.
- Proksimal kolonun noninflamatuvar (?) fibrozisi
- İshal ve kanlı dışkılama öyküsü ile birlikte **kolonda darlık** ve **obstrüksiyon**, **şilöz asit** (lenfatik drenajın etkilenmesine bağlı)
- Nedeni: **Yüksek doz MOERT** 6000IU/kg/öğün veya 50 000IU/kg/gün↑
- Tedavi : MOERT dozu 5000IU/kg/gün'e indirilmesi



www.sciencedirect.com

Nutrisyonel komplikasyonlar

yesimozturk.com

Nutrisyonel komplikasyonlar

- Kistik fibroziste malnütrisyon çok iyi tanımlanmıştır. Hastaların %50'sinden fazlasında malnütrisyon vardır.

- **Nedenleri:**

- İştahsızlık (süpüratif akc. enfeksiyonları sırasında, ..)
- Psikoemosyonel problemler
- Enfeksiyonların arttırdığı katabolizma
- Akciğer enfeksiyonları sırasında solunum işine harcanan enerjide artış
- GÖR, özofajit
- Safra kanal problemleri
- İntestinal problemler
- Egzokrin pankreas yetmezliğine bağlı yağ malabsorpsiyonu
- Yağda eriyen vitamin eksiklikleri

- Genotipe göre REE farklı!



Kistik fibroziste malnütrisyon

Makronutrient eksikliği

Hipoalbuminemi ve ödem
Yetersiz kilo alımı veya kilo kaybı
Lineer büyüme geriliği
Subkutan yağ dokusu ve kas kitlesinde azlık
Kemik matriksinde kayıp, Gecikmiş puberte

Mikronutrient eksikliği

Yağda eriyen vitamin eksikliği

Vitamin A

Benign intrakranial hipertansiyon
Gece körlüğü, Kseroftalmi: Bitot lekeleri

Vitamin D

Raşitizm

Vitamin E

Hemolitik anemi (bebeklerde)
Periferik nöropati, spinoserebellar yol dejenerasyonu-ataksi,
Eksternal oftalmopleji

Vitamin K

Koagülopati

Suda eriyen vitaminler

Vitamin B12 eksikliği (nadir)

Esansiyel yağ asit eksikliği

Tuz eksikliği

Hiponatremi, ciddi ise hipokloremi, hipokalemi, metabolik alkaloz

Mikronutrient eksiklikleri

- Vitamin replasman tedavileri ile belirgin vitamin eksiklikleri engellenmiş olmakla birlikte **subklinik/biyokimyasal eksiklikler** görülmektedir.
 - Subklinik **raşitizm** D vitamini eksikliği
 - **Kognitif performansta azalma** E vitamini eksikliği
 - **Retinal dejenerasyon** hafif vitamin A eksikliği
 - **Tuz eksikliği**
- Erişkin kistik fibrozis olgularının **%40-70'inde osteopeni/osteoporoz** mevcut
- **Kemik mineral dansitesinin değerlendirme endikasyonları:**
 - Boya göre vücut ağırlığı $< \%90$
 - $FEV1 < \%50$
 - Her yıl > 90 gün süreyle ≥ 5 mg/gün steroid alımı
 - Gecikmiş puberte
 - Kırık
 - Z skoru ≤ -1 ise 5 yılda bir kez, $-1-2$ ise 4 yılda bir, < -2 ise her yıl BMD yapılmalı

Nutrisyonel değerlendirme

Tanı anında

Klinik

Vücut ağırlığı, boy, BMI
Baş çevresi (süt çocuklarında)
Persentil ya da z skoru
Deri kıvrım kalınlığı

Biyokimyasal

Pankreatik fonksiyon: fekal yağ, fekal elastaz 1
Serum albumini
Serum yağda eriyen vitamin düzeyleri
Koagülasyon testleri

İzlemede

Klinik

Antropometrik ölçümler
Deri kıvrım kalınlığı (yıllık)
Kemik mineral dansitesi

Biyokimyasal

Fekal yağ:

Yetm. olmayanda yetm. gelişimi takibi
Yetm. olanlarda ERT dozu
Serum albümini (yıllık)
Serum yağda eriyen vitamin düzeyleri (yıllık)
Açlık ve postprandial kan şekeri (yıllık)

Nutrisyonel öneriler

Enerji

Yüksek enerjili, yüksek yağlı beslenme

RDA'nın %120'si* %40'ı uzun zincirli trigliseritlerden

Protein

RDA'nın %100'ü

Yağda eriyen vitaminler**

A vitamini

1-3 yaş 5000U/gün
>3 yaş 10 000U/gün

D vitamini

400-800U/gün

E vitamini

Bebeklerde 25U/kg/gün
Çocuklarda 100-200U/gün

K vitamini

Haftada bir 5-10mg

Tuz desteği (sıcak iklimlerde)

0-6 ay :0.5g/gün
6-12 ay:1g/gün
1-5 yaş: 2g/gün
>5 yaş : 3-5g/gün

İzlemde nutrisyonel sorunun giderilmesinde;

- Yüksek enerjili beslenmenin monitörizasyonu, klinik psikolog ve diyetisyenle beraber çalışma
- Malabsorpsiyonun kontrolü, pankreas yetmezliği dışı nedenlerin araştırılması
- Respiratuvar sorunun optimal kontrolü
- Diğer durumların dışlanması
 - Diabetes mellitus
 - Pseudo-Bartter's sendromu
- **Yapılması gereken testler:**
 - Oral glukoz tolerans testi
 - İdrar sodyumu
 - Serum elektrolitleri, kan gazı
 - Çölyak taraması: AGA, anti-doku transglutaminaz IgG & IgA. total serum IgG/IgA
 - Sedimentasyon

Nutrisyonel destek

- Kistik fibrozisli bebekler MCT içeren formüller alsalar dahi mutlaka ERT başlanmalıdır. MCT içeren mamaların yararı küçük ya da yok.

- **İnvaziv beslenme**

- Ciddi klinik durumlarda enteral beslenme malnütrisyonlu kistik fibrozisli hastaların büyümesini düzeltir.
- Nazogastrik, gastrostomi, jejunostomi
- Optimal oral alıma rağmen vücut ağırlığı z skoru >-2 ise önerilir.
- Akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı yavaşlattığı bildiriliyor.

- Gece pompa yardımıyla devamlı infüzyon- günlük alımın %40-50'si
- Gündüz oral beslenme
- Enfeksiyonlar sırasında besin desteğinin arttırılması



Teşekkürler

Nutrisyonel destek

	<5 yaş	5-18 yaş	> 18 yaş
Normal nutritional durum - koruyucu yaklaşım	Wt/ht: %90-110	Wt/ht: % 90-110	BMI 19-25 kg/m ² ve/veya kilo kaybı yok
Enteral ürün desteği	Wt/ht: %85-89 veya 4 ayda kilo kaybı ya da 6 ayda kiloda plato	Wt/ht %85-89 veya 6 ayda kilo kaybı veya kiloda plato	BMI <19 kg/m ² veya 2 ayda %5 kilo kaybı
Agressif nutrisyonel destek	wt/ht: <%85 veya kilo persentilinde 2 persentil kayıp varsa	wt/ht: <%85 veya kilo persentilinde 2 persentil kayıp varsa	BMI <19 kg/m ² veya 2 ayda >5% kilo kaybı