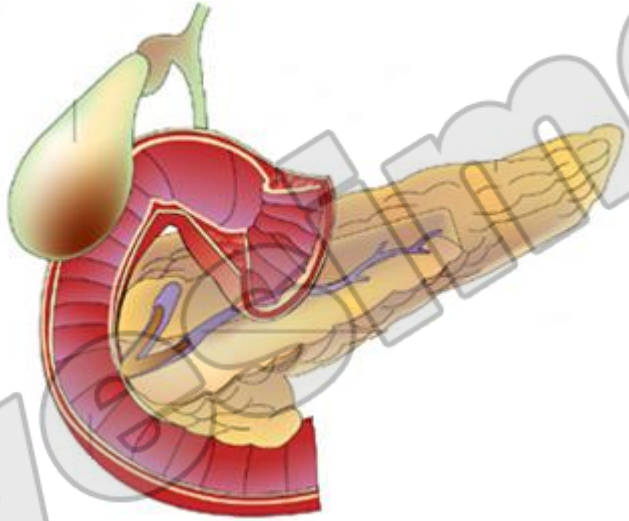


Pankreas yetersizlikleri



Prof. Dr. Yeşim Öztürk

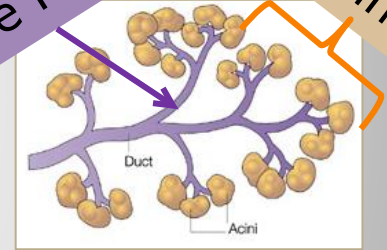
Çocuk Gastroenterolojisi hepatoloji ve

Beslenme Uzmanı, İzmir

2014

Normal pankreatik fizyoloji

- Pankreas yağ, nişasta ve protein sindirimi için her gün yaklaşık **1.5 litre** enzimden (20 enzim ve kofaktör) zengin sıvı salgılar.
- Normal pankreatik salgı renksiz, izotonik ve alkalidir.
- **Bazal** ve **uyarılmış fazlarda** pankreas sıvısının içeriği değişir;
 - **Açlık durumu** proteinden zengin, $\text{HCO}_3^- = 80\text{mEq/L}$
 - **Öğün sonrası-uyarılmış pankreas** su ve HCO_3^- içeriği artar.
- **Alkali**, enzimden zengin pankreas sıvısı optimal sindirim için duodenuma geçerek gastrik içeriği nötralize eder.



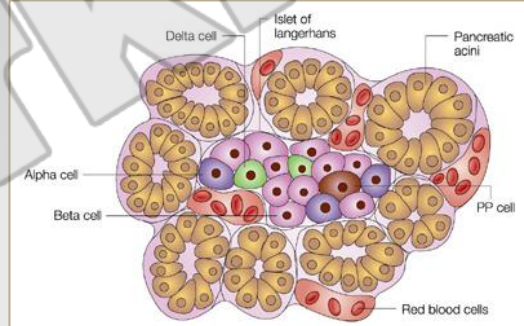
Egzokrin pankreas

é ve HCO_3^-

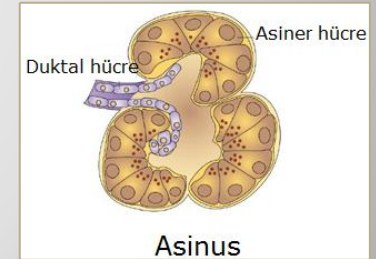
enzimler

Normal pankreatik fizyoloji

- Pankreas salgısı hormonal ve nöronal mekanizmalarla kontrol edilir.
- Ana regulatuvar hormonlar **sekretin** ve **kolesistokinin (CKK)**'dir.
- **Sekretin** duodenuma asit geçişi ile **duodenum mukozasından** salgılanır. Sekretin **pankreas interlobuler duktus hücrelerinden** özellikle **elektrolit içeren** giderek artan salgya neden olur. HCO_3^- salgısı pik düzey olan 120mEq/L 'e çıkar bu arada izotonisiteyi sürdürmek için salgydaki Cl^- konsantrasyonu düşürülür.
- **CCK** proksimal bağırsağa yağ ve protein girişi sonucunda gis endokrin hücrelerinden salınır. Direkt etkiyle ve vagal afferentlerin uyarılmasıyla pankreatik asiner hücrelerden dijestif proenzimler salınır.



Egzokrin dokuya gömülü bir pankreatik adacık



<http://www.nature.com/nrc/>

Çocuklarda egzokrin pankreas yetersizliği (EPY) nedenleri:

- **Kistik fibrozis**
- **Shwachman-Diamond Sendromu**
- **Diğer hereditör pankreatik bozukluklar**
 - Pearson'ın kemik iliği-pankreas Sendromu
 - Johanson - Blizzard Sendromu
 - Jeune Sendromu (Asphyxiating Thoracic Dystrophy)
 - İzole enzim eksiklikleri
 - Lipaz eksikliği, Kolipaz eksikliği, Kombine lipaz - kolipaz eksikliği, Amilaz eksikliği, Tripsinojen eksikliği, Enteropaptidaz (enterokinaz) eksikliği
 - Hereditör hemokromatozis
 - α -1 antitripsin eksikliği
- **Kazanılmış pankreatik bozukluklar**
 - Beslenme bozukluğu
 - Cerrahi rezeksiyon
 - Çölyak hastalığı
 - Pankreatik duktal obstrüksiyon yapan tümörler

Kistik Fibrozis

yesimozturk.com

Kistik fibrozis (KF)

- Çocukluk çağında **en sık egzokrin pankreas yetmezliği (EPY) nedeni**
- Pankreatik yetmezlik KF'in en sık görülen gastrointestinal komplikasyonu
- **Olguların %85'i hayatlarının herhangi bir döneminde** EPY ile karşı karşıya kalır
- EPY olmayan KF'li olgular **%10-15**. Normal ya da normale yakın egzokrin pankreas fonksiyonları olan KF olguların akciğer hastalığı ve nutrisyonel durumları EPY olanlara göre daha iyi

Kistik fibrozis

CFTR'nin fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak;

klor ve sodyum taşınması ↓



suyun hücre dışına ve mukus tabakasına diffüzyonu bozulur



visköz epitelyal sekresyonlar



Proteinden zengin, visköz egzokrin sıvı proksimal pankreatik kanallarda yoğunlaşır

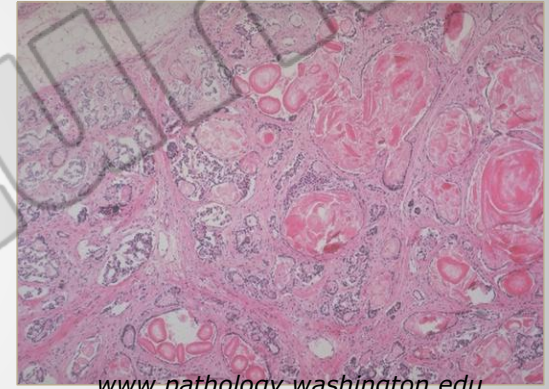


obstrüksiyon

- Pankreatik kanal obstrüksiyonu anne karnında 2.trimesterde başlar. Fonksiyonel asiner hücreler yavaş yavaş yerlerini **önce yağ dokusuna sonra fibrozise** bırakır.
- **KF'de egzokrin pankreasın enzim ve bikarbonat, elektrolit komponenti birlikte etkilenir.**
- EPY olgularında **pankreatik amilaz, lipaz, kolipaz ve fosfolipazlar ↓** ya da \emptyset . Pankreas sıvısı içindeki bikarbonat miktarının azalması **sindirim için gerekli ortamın pH'sının düşmesine** neden olacağından enzim eksikliğine katkıda bulunacaktır.
- KF primer yağ asit metabolizması bozukluğu?

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



www.pathology.washington.edu

Kistik fibrozis

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

Kistik fibrozis

Pankreatik fenotip **yaşla değişir**

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

Kistik fibrozis

Pankreas fonksiyonları genotiple yakından ilişkili;

- Class I veya II CFTR gen mutasyonlarının ikisinin olduğu hastalarda **hayatın ilk birkaç ayında EPY** gelişir:
deltaF508, N1303K, G542X, G551D vd.
- En azından birinde "hafif" mutasyon varsa (R117H, 317insC, A155P2, 138insL, 296+IG-A, E92GK, E217G, 2789+5G-A, 3849+10kbC-T vd.) genellikle pankreas fonksiyonları yeterlidir.
- Ancak bir hafif mutasyonu olan hastalarda da EPY gelişme riski vardır!

Kistik fibrozis

- **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 mutasyonlarında** pankreas yetmezliği yok. Bunlarla birlikte pankreatik yetmezlik yapan mutasyon (non- $\Delta F508$) varsa pankreatik yeterlilik aleli baskın olduğundan yetmezlik görülmüyor.
 - **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.

Kistik fibrozis - klinik

Bebekler

- KF'li bebeklerin **2/3'ünde doğumda EPY** mevcut
- Neonatal tarama programında taranmıyorsa hayatın **ilk bir yılı içinde, hipoproteinemi, büyüme geriliği, PEM veya rektal prolapsus** ile

Çocuklar

- Büyük yaştaki kistik fibrozisli olguların **%80-90'nında 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 vitaminler, Vitamin B₁₂, esansiyel yağ asidi ve mineral eksiklikleri**

Kistik fibrozis - klinik

- İlerleyen yaşlarda akciğer semptomları GIS semptomlarının önüne geçebilir. Bu durumlarda ayrıntılı sorgulama ve laboratuvar testleri ile pankreatik yetmezlik ortaya konmalı !!
- Pankreas fonksiyonunun %90'ından fazlası kaybolana dek klinik olarak protein ve yağ açığı oluşmaz.
- **Ter testi ve/veya genotipleme ile kistik fibrozis tanısı konduğu anda pankreatik fonksiyonlar değerlendirilmelidir.**



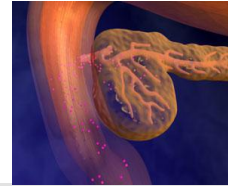
Kistik fibrozis

- Biyokimyasal olarak;
 - **Hipoalbuminemi**
 - **Yağda eriyen vitaminlerin düşük serum seviyeleri**
 - **Dışkı mikroskopisinde yağ damlacıkları görülmesi pankreas yetmezliğini düşündürür ancak olmaması dışlamaz.**



Pankreatik fonksiyonu değerlendirmede kullanılan testler:

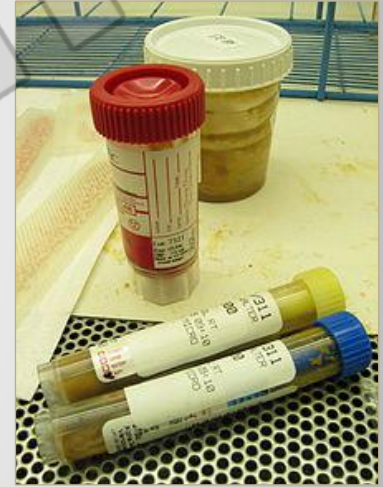
- **Direkt testler** (pankreas uyarı testleri) **ALTIN STANDART**
 - CCK, sekretin, sekretin-CCK testi, Lundh testi
 - Çok değerli olmasına rağmen invazivdir (Nazoduodenal intubasyon, IV yol açılması, radyasyona maruziyet)
- **İndirekt testler** ✓
 - Serum tripsinojen, fekal yağ, fekal kimotripsin, fekal elastaz-1, pancreolaury test, nefes testleri, sekretin-MRI, sekretin-MRCP
 - Beş günlük yağ balans çalışmaları sırasında fekal yağ atılımı, yağ malabsorpsiyon katsayısı (CFM) veya yağ absorpsiyon katsayısı (CFA) belirlemesi



Pankreatik fonksiyonu değerlendirmede kullanılan testler

- **Fekal yağ atılımını indirekt olarak ön gören testler:**

- >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 fonksiyonu değerlendirmede kullanılan testler

Çok kullanılan indirekt 2 test:

- **Fekal elastaz-1**
 - Fekal elastaz, bir endoproteaz olup sadece insan pankreasına özgüdür.
 - **Büyük çocuklara $<100\mu\text{g/g}$ dışkı ise pankreatik yetmezlik +**
- **C¹³ trigliserit nefes testi**

Kistik fibrozis - fekal elastaz testi

- EPY'ni taramak için KF'li bebeklerde **geçerli** bir yöntem
- Sadece pankreas fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılır, malabsorpsiyonu değerlendiremez bu nedenle PERT etkinliğinin takibinde kullanılmaz.
- KF'li hastalardaki ağır EPY tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip ancak hafif ve orta derecede yetmezlikli olguların tespitinde yeterliliği? testin tekrarı önerilir.
- Hastanın klinik ve diğer laboratuvar testleri ile birlikte değerlendirilmeli
- Tek dışkı örneği yeterlidir, özel bir saklanma koşuluna ihtiyaç duyulmaz, hastanın almakta olduğu PERT'nin kesilmesini gerektirmez.
- Fekal elastaz testinin ağır EPY olan KF'li hastalarda **cut-off değerine göre (<100; <200 mcg/g dışkı) duyarlılığı %89-100, özgüllüğü %86-100'dür.**

Kistik fibrozis

- EPY kanıtlandıktan sonra pankreas enzim replasman tedavisine (PERT) başlanmalıdır.
- Dışkıda yağ atılımı ve malabsorpsiyon kanıtları olmayan KF'li olgulara PERT başlanmamalıdır. **(Özellikle pankreas yetmezliğine yol açmayan CFTR mutasyonlarından bir veya ikisini taşıyan olgularda)**

Shwachman-Diamond sendromu

(**SDS**, Shwachman-Diamond-Oski sendromu)

yesimozturk.com

Shwachman-Diamond sendromu (SDS)

Nadir, otozomal resesif geçişli

KF'den sonra en sık EPY'ne neden olan herediter hastalık
7q11'de lokalize SBDS geninde mutasyonlar

İnsidansı 1/75.000

Erkek/kız: 1.6/1

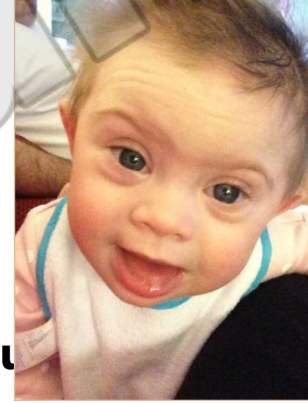
Etnik ya da ırk farklılığı yok

Klasik triad:

kemik iliği tutulumu

egzokrin pankreas tutulumu

iskelet deformiteleri



İmmünolojik (disgamaglobülinemi, T ve B hücre disfonksiyonu), dental, hepatik, kardiyak, nörolojik, dermatolojik ve endokrinolojik anomaliler

SDS

Klasik olarak bebeklik ya da erken çocukluk döneminde yağlı, kötü kokulu ishal, büyüme geriliği ve tekrarlayan enfeksiyonlar

Egzokrin pankreasın sıvı ve elektrolit sekresyonu normal ancak enzim salınımı çok etkilenmiştir.

Ağır pankreatik yetmezliği olmayan hastalar geç çocukluk ya da nadiren erişkin çağda başvurabilir.

Zamanla semptomatik pankreatik disfonksiyon gerileyebilir, tanı koymak zorlaşabilir.

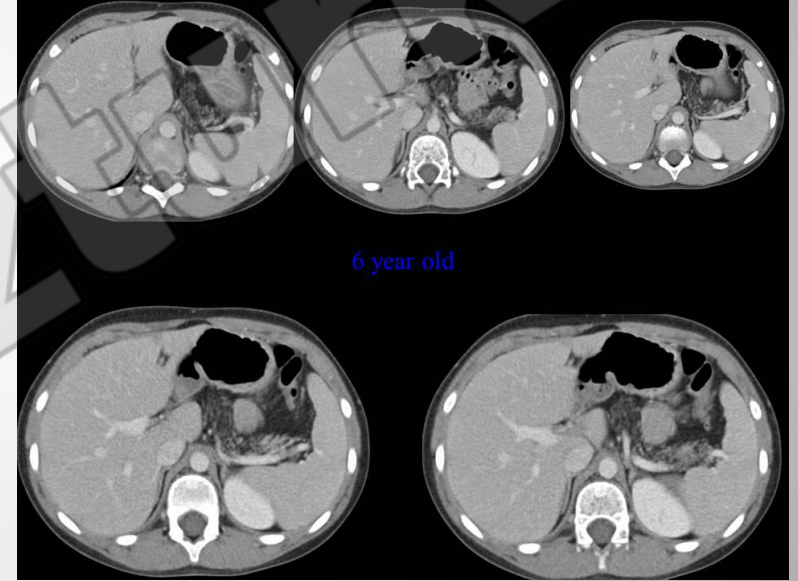
İlk başvuru şekli akut miyeloid lösemi veya aplastik anemi olabilir

SDS-pankreas

Pankreatik asiniler yerini yağ dokusuna bırakmıştır.

Histolojik incelemede duktal ve Langerhans adacıkları normal yapısını korumuş ancak asiner hücrelerin çok az ya da hiç olmadığı yerini yağ dokusunun aldığı gözlenmiştir.

USG, BT, MRI'de küçük pankreas ya da lipomatozis görülür.



<http://www.pedsradiology.com>

SDS olgularının retrospektif değerlendirmeleri ile elde edilen klinik zellikleri

Pankreatik fonksiyon bozukluğu:

Yağ malabsorpsiyonu %86 olguda +

≤ 3 yağ düşük serum tripsinojen düzeyi veya > 3 yağ düşük serum pankreatik izoamilaz düzeyi SDS'de pankreas fonksiyon bozukluğunu göstermek açısından duyarlı testler

Hematolojik bozukluklar:

Nötropeni %98 (aralıklı olarak absolü nötrofil sayısı $< 500-1500/\text{mikroL}$), anemi %42, trombositopeni %34, pansitopeni %19

Hiposellüler kemik iliği, granülosit hipoplazisi, megakaryositlerde azalma veya normal kemik iliği

İskelet anomalileri:

Sık görülür. Metafiziyel dizostozis torasik distrofiler, osteopeni

En sık femur tutulur



SDS olgularının retrospektif değerlendirmeleri ile elde edilen klinik zellikleri

Büyüme geriliği, boy kısıalığı (primer intrinsek defekt)

Enfeksiyonlar:

Alt solunum yolu enfeksiyonları, tekrarlayan otitis media, sepsis, oral sellülit/dental apseler, osteomyelit

Hepatik bozukluklar:

Hepatomegali, transaminaz yüksekliği

Diğer: Gelişme geriliği, diş mine defektleri, yarık damak, nörokognitif anormallikler

SDS'li genç erişkinlerde solid tümörler, meme kanseri, dermatofibros protuberans bildirilmiş.

SDS tanısı

- Tanı **klirik karakteristiklerine dayanır**. Özel laboratuvar bulgusu \emptyset
- Genotip analizi tanıyı destekler. *SBDS* gen mutasyonlarının olmaması tanıyı dışlamaz. **%10 olguda *SBDS* mutasyonları yoktur**.
- Tanıda **EPY** ve **kemik iliği yetersizliği** yeterlidir.

EPY en az aşağıdakilerden biriyle tanınmış olmalı:

- <3 yaş altında düşük serum tripsinojen düzeyi veya >3 yaşta düşük serum pankreatik izoamilaz düzeyi
- 72 saatlik dışkıda yağ atılımı ve radyolojik olarak küçük veya yağlanmış pankreas
- İntravenöz pankreozimin /sekretin ile pankreas uyarımı sonrası düşük pankreatik enzimler
- EPY'ni belirlemede fekal elastaz kullanışlı ancak düşük düzeylerinin SDS'deki EPY için geçerliliği kanıtlanmamış

Kemik iliği yetersizliği aşağıdakilerden en az biri ile tanınmış olmalı:

- ≥ 3 ay bir sürede en az üç farklı zamanda absolü nötrofil sayısı <1500/microL bulunması
- Anemi: Hemoglobin değerinin yaşı için normalin altında
- Trombositopeni: <150 000/mikroL
- Kemik iliği aspirasyonunda miyelodisplastik sendrom

SDS'de tedavi

- Spesifik klinik bulgulara yönelik ve **multidisipliner yaklaşım**
- **PERT, yağda eriyen vitamin desteği**
- İzlemede pankreas fonksiyon testleri (serum trpsinojen veya pankreatik izoamilaz) kontrol edilmeli. Dört yaştan sonra olguların yarısında steatorede düzelme gözlenir. PERT kesildikten sonra da olguların yağ malabsorpsiyonu açısından izlenmeli
- Altı ayda bir gerekirse daha sık tam kan sayımı ve kemik iliği aspirasyonu takibi
- Ateşli hastalar potansiyel enfeksiyonlar açısından ayrıntılı kontrol edilmeli ve gerektiğinde geniş spektrumlu antibiotikler başlanmalı
- G-CSF kullanımı
- Eritrosit, trombosit süspansiyonu transfüzyonu ve anti-fibrinolitik kullanımı
- Erken yaşta diş kontrolü
- Kemikler açısından izlenmeli
- Büyümesi izlenmeli. Malnütrisyon ve endokrin anomaliler dışlanmalı varsa tedavi edilmeli

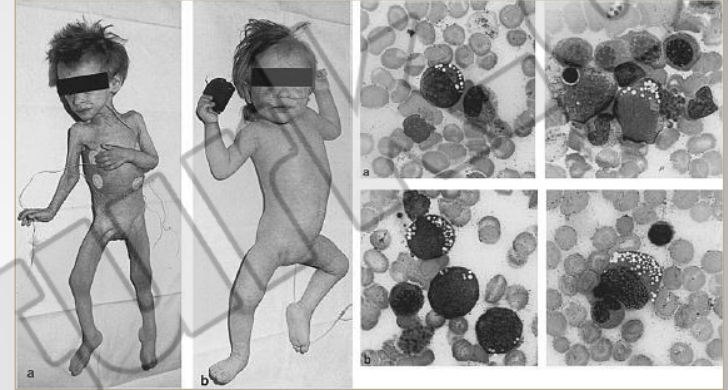
Pearson-kemik iliği-pankreas sendromu

yesimozturk.com

Pearson-kemik iliği-pankreas sendromu

nadir, prevalans ?

- 1979'da tanımlanmış, ağır bir hastalık, genellikle bebeklikte başlıyor.
- mtDNA genlerini etkileyen bulaşıcı **gen delesyon/dublikasyon sendromu**
- **Kemik iliği yetmezliği sendromlarından** biri, pankreas ve diğer organlar da etkileniyor.
- Kırmızı kürelerin ömrü kısa (anemi) solukluk, güçsüzlük, halsizlik
- **Sideroblastik anemi**, transfüzyon bağımlı makrositik anemi
- Kemik iliği prekürdörlerinde **vakuolizasyon**
- **Nötropeni, trombositopeni** – sık enfeksiyon, berelenme ve kanamalar



Superti-Furga A et al. Europ J Pediat 152: 44-50, 1993



<http://www.pathologyoutlines.com>

Pearson-kemik iliği-pankreas sendromu

Egzokrin pankreas yetmezliği - fibrozis

Pankreas yetmezliğine bağlı olarak ;

karaciğerde yağlanma

İnsülin yetersizliğine bağlı olarak DM

Malabsorpsiyon – büyüme geriliği

Multipl organ tutulumu, zonular katarakt, kardiak tutulum,

Splenik atrofi, tiroidde fibrozis

Renal Fanconi

Pearson-kemik iliği-pankreas sendromu

Hayatı tehdit eden laktik asidoz – karaciğer, böbrek hasarı

Kearns-Sayre sendromu (progressif eksternal oftalmopleji..)

Progressif gcszlk-kas biyopsisinde RRF+ (mitokondrial miyopati)

3-methylglutaconic aciduria

Persistan metabolik asidoz, laktat ykseklilđi

İntakt lenfositlerin oksijen tüketimi defektif, ve fragmente lenfositlerin ise NADH oksidasyonu büyük lde azalmış.

Spesifik tedavisi yok

Johanson-Blizzard sendromu



Jbsyndrome.blogspot.com

Johanson-Blizzard sendromu (JBS)

- 15q14-21'de yer alan *UBR1* gen mutasyonları sonucu UBR1 proteini ile ilgili defektler
- Bu protein en çok **pankreatik asiner hücre** sitoplazmasında ekspresse olur.
- Duktuslardan sıvı ve elektrolit çıkışı korunurken **tripsin, kolipaz ve total lipaz salınımı azalır.**
- **Serum immunreaktif tripsinojen düzeyi düşer.** Bu bulgular pankreatik asiner gelişim yetersizliği ile uyumludur.



Johanson-Blizzard sendromu

Klinik karakteristikleri:

- Egzokrin pankreas yetmezliği
- Alae nasi hipoplazisi ya da aplazisi,
- konjenital sağırlık
- hipotiroidi
- gelişme geriliği
- ektodermal sağlı deri defektleri
- kalıcı dişlerin yokluğu
- ürogenital malformasyonlar ve imperfore anüs



Digestive Diseases and Sciences, Vol. 36, No. 3 (March 1991).



Johanson-Blizzard sendromu



Fallahi GH, Eur J Pediatrics, 2011



<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072859>

- **Kemik iliği ve iskelet bulgularının olmaması** ile SDS'dan ayrılır.
- Hipopitüitarizm, diabetes mellitus, büyüme hormonu eksikliği, konjenital kalp hastalığı birliktelikleri bildirilmiştir.

Jeune Sendromu (Asphyxiating Thoracic Dystrophy)



<http://helpline.nih.go.kr>

Jeune Sendromu (Asphyxiating Thoracic Dystrophy)

- Kalıtsal kemik büyüme bozukluğu
- OR *IFT80* (3q25.33), *DYNC2H1*(11q22.3), *WDR19* (4p14) and *TTC21B* (2q24.3) genes, aileler +
- Tahmini insidans toplumda 1/100,000 -130,000 veya 1-5/500.000
- Küçük göğüs ve ekstremitelerde kısa kemikler ile karakterize
- Diğer kemik anomalileri: alışılmadık pelvik kemik şekilleri, polidaktili,
- Doğduğunda aşırı dar, çan şeklinde göğüs kafesi ve akciğerler ekspansiyon olamaz –hayatı tehdit edici
- Bazı olgularda hafif solunum güclüğü - hızlı yüzeysel solunum. Genç erişkinliğe kadar yaşayabilir.



<http://www.casereports.in/articles>

Jeune Sendromu (Asphyxiating Thoracic Dystrophy)

- Bebeklik sonrası olgularda yetmezliğe neden olabilen böbrek anomalileri gelişir.
- Kalp defektleri
- Hava yolu darlıkları (subglottic stenosis)
- Daha az sıklıkta karaciğer hastalığı, pankreatik kistler, diş anomalileri, göz problemleri (retinal distrofi-körlüğe neden olabilir.)
- **Pankreasta interstisyel fibrozis, inflamasyon, dilate duktuslar**



Dr. Ayush Patel and Dr. Yuranga Weerakkody et al.
<http://radiopaedia.org/articles>



Pareshkumar A. Thakkar, Sheila Aiyer, Binoy Shah
<http://www.casereports.in/articles/>

- **İzole enzim eksiklikleri**

Lipaz eksikliği

Kolipaz eksikliği

Kombine lipaz – kolipaz eksikliği

Amilaz eksikliği

Tripsinojen eksikliği

Enteropaptidaz (enterokinaz) eksikliği

- **Hereditär hemokromatozis**
- **α -1 antitripsin eksikliği**

Kazanılmış pankreatik bozukluklar

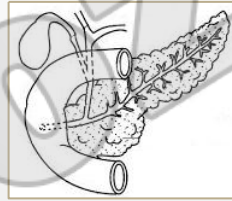
Beslenme bozukluğu

Cerrahi rezeksiyon

Çölyak hastalığı

Pankreatik duktal obstrüksiyon yapan tümörler

Egzokrin pankreas yetmezliğinin farmakolojik tedavisi



Egzokrin pankreas yetmezliğinin farmakolojik tedavisi

Pankreatik enzim replasmanı (PERT)

Yardımcı tedaviler

Asit-baz dengelenmesi (gis)

Safra asit disfonksiyonuna yönelik tedaviler

Pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT)

Kistik fibroziste emilim bozukluğuna bağlı nutrisyonel etkileri d¼zeltmek için bir çok hasta için yetersiz, idealden uzak olduğu bilinmesine rağmen PERT'nden daha iyi bir metot yok.

D¼ş¼k yağlı diyet+PERT konforu arttırıyor ancak ciddi kalori ve esansiyel yağ asidi kısıtlaması ?!! klinik maln¼trisyonu ağırlaştırır, hastalık morbiditesini arttırır.

Y¼ksek kalorili (yağlı) diyet+PERT ✓

Mikrosferik oral enzim replasman tedavisi (MOERT)- doz



Küçük mikrosferler içeren jelatin kapsüller

- Jelatin mide asidinde çözünüyor. Ancak pankreatik ekstrakt içeren mikrosferler sadece $pH > 6$, ince bağırsakta çözünüyor.

• Vücut ağırlığına göre:

- < 4 yaş başlangıç dozu 1000U lipaz/kg/öğün
- > 4 yaş başlangıç dozu 500U lipaz/kg/öğün
- Ara öğünlerde daha az, ana öğünlerde daha çok. Maks. 2500U/kg/öğün

• Yağ tüketimine göre:

- Formula ile beslenen bebeklerde ve enteral beslenenlerde uygun.
- Başlangıç dozu: 2000U lipaz/120ml formula veya her emzirmede (1600U lipaz/g yağ/gün)
- 2500U lipaz/kg/öğün geçmemeli maks. 10 000U lipaz/kg/gün

Pankreatik enzim replasman tedavisi - doz

PERT'nde günlük ihtiyaç

Yaş (yıl)	Günlük yağ alımı*	Günlük lipaz nitesi (000S)** Maksimum doz 10.000U/kg/gün
0-0.5	25	12.5-25
0.5-1	30	15-30
1-3	35	17.5-140
4-6	50	25-200
7-10	60	30-240
11-14	90	45-360
15-18	110	55-440

*Total enerji ihtiyacının %40'ı

**Kistik fibroziste x1.5

PERT etkinliğinin monitörizasyonu

**Büyümenin izlenmesi (özellikle vücut ağırlığı),
Dışkı özellikleri,
Tedavi öncesi ve sonrasında fekal yağ analizi, nefes testi, fekal kimotripsin, fekal elastaz-1, Schilling testi**

Dışkı sayısı fazla, dışkıda yağ atılımı oral alımın >%20 ise doz arttırmadan önce;

Hastanın ilaca uyumu araştırılmalı

İlaca 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

PERT'ni olumsuz etkileyen faktörler

Farmakolojik faz

Enzim kaynağı (domuz, siğır, fungus, bakteri kaynaklı, aside dirençli insan gastrik lipazı)

Enzim stabilitesi

Mikrosferlerin partikül büyüklüğü

Yetersiz enzim konsantrasyonu

Oral alım uygunsuzluğu

Tedaviye uyumsuzluk

Gastrointestinal faz

Mide asidi tarafından inaktive edilmeleri

Kimus ile yeterince karışmaması

Mide boşalmasında gecikme

İntraluminal uzamış asidik pH

Safra asit presipitasyonu

Anormal intestinal motilite

Lipazın proteolitik yıkımı

PERT

PERT'nin etkinliği kişiden kişiye ve aynı kişide farklı zamanlarda ilacın gastrointestinal sistem pH'sı ile ilişkili olarak değişir.

Büyük çocuklar ve erişkinler genellikle kapsülü bütün olarak yutarlar.

Bebek ve küçük çocuklarda kapsül açılıp mikrosferler yiyeceklere karıştırılarak verilir. Bu yiyeceğin çiğnemeye ihtiyaçı olmayan, enterik kaplamasının erimesine izin vermeyecek ölçüde görece asidik olması ($pH \leq 4.5$ örneğin, elma püresi, yoğut, muz, jelatinler, kayısı püresi, tatlı patates) gereklidir. Formülalara ve anne sütüne karıştırılması ve çiğnenmesi önerilmez.

Hastalar pankreas enzim preparatları çok miktarda evlerinde saklamamalıdır. Son kullanma tarihi dolmadan preparat içindeki enzimlerin konsantrasyonu azalmaktadır. Bazı preparatlara bu nedenle üzerinde belirtilenden daha yüksek konsantrasyonda lipaz ve proteaz bulunduğu bilinmektedir.

Duodenumda intraluminal lipaz enzimi konsantrasyonu 40-60IU/mL olması malabsorpsiyonu önlemektedir.

PERT - Yan etkiler

Oral ülserler (çiğnendiğinde ya da toz formlarda, ağızda uzun kaldığında)

Hiperürisemi, ürikozüri (konvansiyonel preparatlardaki yüksek pürin içeriği nedeniyle)

Pankreatik ekstraktların antijenik özelliği, anafilaksi, bronkospazm, nazal irritasyon, tekrarlayan öksürük

KF'de görülen immun kompleks hastalığı gelişimine katkıda bulunma

Prospektüsünde yan etkiler olarak nadiren kabızlık, anormal dışkı, ishal, bulantı, kusma

PERT: Yan etkiler - Fibrosing kolonopati

1994 yılında tanımlanmış (*Smyth RL et al. Lancet 1995; 346:1247*)

Özellikle kolonun submukoza tabakasında belirgin fibrozis, muskularis mukozada kalınlaşma ve kronik inflamasyon

Başlıca çekum ve çıkan kolon tutulumu

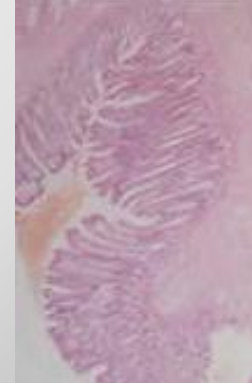
Özellikle küçük çocuklarda ve yüksek doz PERT'nin ilk birkaç ayında karın ağrısı, kusma, kolon obstrüksiyonu

Genç erişkinlerde de tanımlanmış.

Kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte uygun dozlarda PERT kullanımı ile yayınlar azalmış. Kesin neden?



<http://www.mypacs.net>



<http://www.cfmedicine.com>

Yardımcı tedaviler



Yardımcı tedavi – gis'te asit-baz düzenlemesi

Amaç: İntestinal alkalinizasyon

- **H₂ reseptör antagonistleri** (simetidin – ilaç etkileşimi sorun!)
- **Na bikarbonat (15g/m²/gün) + PERT**
- **Aliminyum hidroksit**
- **PPI+ PERT**
 - özellikle enterik kaplı mikrosferik enzim preparatları ile birlikte kullanımı tama yakın yağ emilimi sağlar.
 - **Gastrik volümü ↓ → PERT dilusyonu ↓ → etki↑**
(yağ emilimi, total vücut yağı, solunum kaslarının performansı artar.)

Yardımcı tedavi – gis'te asit-baz düzenlemesi

Prostoglandin E ve 1 serisi

Gastrik asidi ↓, gastrin salınımı ↓, mukus ve bikarbonat salınımı ↑

Misoprostol ✓

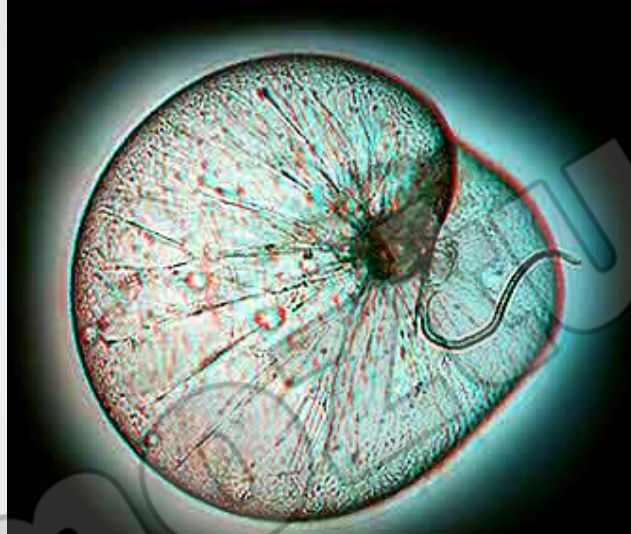
Safra asit disfonksiyonuna yönelik

Besin Ögesi emiliminin arttırılması

Safra asidinde bozulmuş glisin/taurin oranının düzeltilmesi, taurin ilavesi

30mg/kg/gün taurin ilavesi oranı azaltır, asidik ortamda emilimi daha iyidir, safra asitlerinin dışkı ile kaybını azaltır.

Taurinin dezavantajı..



Teşekkürler