

Kistik fibrozis hastalığında tıbbi beslenme tedavisi*Medical nutritional therapy in cystic fibrosis disease*Elif Ede¹, Sabiha Zeynep Aydenk Köseoğlu²

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Kistik fibrozis (KF), çocuklarda ve yetişkinlerde görülen, multisistem tutulum gösteren genetik bir hastalıktır. Yenidoğanlarda en sık Avrupa kökeninde görülmeyle birlikte farklı etnik kökenlerde hastalığın görülme sıklığı 1/3500 ila 1/30000 arasında değişmektedir. KF hastalığında beklenen yaşam süresinin uzatılması ve sağ kalım oranının artırılması için tanının erken konulması, tedaviye erken başlanması gerekmektedir. KF'de sindirim yetersizliği dolayısıyla enerjinin etkili olarak kullanılmaması, enerji ihtiyacının artması, gastrointestinal problemler ve iştah azalmasına bağlı olarak yetersiz beslenme; malabsorbsiyon kaynaklı olarak da vitamin mineral yetersizlikleri yaygın olarak görülmektedir. Beslenme gereksinimlerinin artmasına karşın ihtiyacın karşılanamamasından dolayı KF'li bebek ve çocuklarda malnütrisyon görülmektedir. Bu derlemede kistik fibrozis hastalığında tıbbi beslenme tedavisi ilkelerinin ve beslenme tedavisinin öneminin ortaya konması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, diyet, emilim bozukluğu, kistik fibrozis, malnütrisyon

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a genetic disorder with multisystem involvement in children and adults. In Newborns, the most frequent occurrence of European ancestry is the frequency of having a disease in different ethnic origins, ranging from 1/3500 to 1/30000. In order to extend the expected life span and increase the survival rate in patients with CF, it is necessary to make diagnosis early and to start treatment early. Inadequate use of energy due to digestive failure in CF, increased energy need, gastrointestinal problems and inadequate nutrition due to reduced appetite; Vitamin mineral deficiencies are also frequently seen as malabsorption origin. Malnutrition is seen in CF infants and children because of the increased need for nutrition and the inability to meet the needs. In this review, it is aimed to introduce the principles of medical nutrition therapy principles and nutritional therapy in cystic fibrosis.

Keywords: Cystic fibrosis, diet, malabsorption, malnutrition, nutrition

GİRİŞ

Kistik fibrozis hastalığı kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) proteinini kodlayan gendeki mutasyonun neden olduğu, birden çok organ ve ekzokrin bezleri etkileyen, otozomal resesif geçişli, mortalitesi yüksek, kronik ve progresif bir hastalıktır (1). KFTR proteini, epitelin apikal membranlarında klor dolaşımını düzenler. Bu proteinin yapısal ve işlevsel bozukluğu, epitel hücre salgılarının bileşiminde değişiklikler ile sonuçlanır. Hastalık terde elektrolit yoğunluğunun artması, pankreatik yetersizlik, mukus akışkanlığı klirensinde azalma, akut pulmoner alevlenme atakları ve kronik akciğer infeksiyonu ile karakterizedir (2).

Kistik fibrozis insidansı; Avrupa ve Avrupa kökenli popülasyonda 1/3.500, Afrikalılar, Afrikan Amerikalılarda 1/15.000, Asyalı Amerikalılarda 1/30.000, taşıyıcı frekansı beyaz ırkta 1/22-28'dir (3). Kistik fibrozis tarama programlarından önce hastaların çoğuna kistik fibrozis semptomları görüldükten sonra tanı konulmaktaydı. Son 10 yılda yenidoğan tarama programları genişletilmesi sayesinde KF vakalarının çoğunda semptomlar görülmeden önce tanı konulmaya başlandı. Amerika'da 2001 yılında yenidoğan tarama programı sırasında KF vakalarının %10'undan daha azı teşhis edilirken, 2011 yılında taramaların %60'ında teşhis konulmuştur (4). Ülkemizde 1 Ocak 2015 itibarıyla KF Yenidoğan Tarama Programı uygulanmaya başlanmıştır (5).

Sorumlu Yazar: Elif Ede, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-posta: elif.ede@izu.edu.tr

Geliş Tarihi: 13.12.2019 **Kabul Tarihi:** 31.01.2020 **Doi:** 10.32322/jhsm.658881

Cite this article as: Ede E, Köseoğlu SZA. Kistik fibrozis hastalığında tıbbi beslenme tedavisi. J Health Sci Med 2020; 3(2):183-186.

ABD Kistik Fibrozis Sağlığı Hasta Kayıt Defteri Yıllık Veri Raporu'na göre, KF için beklenen yaşam süresi; 1985 yılında 25 yıl ilken 2008 yılında 37 yıla yükselmiştir. Birleşik Krallık'ta 2000 yılından itibaren yenidoğan tarama testleriyle birlikte KF'li hastalarda beklenen yaşam süresinin 50 yıl olduğu bildirilmiştir (6). Tıbbi beslenme tedavisi KF'li hastalarda yaşam kalitesi ve yaşam süresinin artmasında büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede KF'li hastalığına yönelik tıbbi beslenme tedavisi ilkelerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

KİSTİK FİBROZİS PATOGENEZİ

Kistik fibrozis geni, 'kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR)' adlı proteinin sentezini kodlamaktadır. KFTR epitel hücrelerde eksprese olur ve iyon transportunu düzenler. KFTR ile ilgili gen mutasyonları epitel hücrelerde iyon transportu işlevinin bozulmasına neden olur. Solunum yolu epitelindeki transport defekti tuzun ve suyun hücre dışına salgılanamamasına ve bunun sonucu olarak salgıların yeterli derecede su içermemesine neden olur. Benzer olaylar pankreas ve safra kanallarında da meydana gelir, bu sekresyonlar da kururlar ve buldukları kanalları tıkarlar (7). Hastalardaki koyu kıvamlı salgılar pankreas kanallarında tıkanma yaparken aynı zamanda, içinde taşıdığı proteolitik enzimler ile pankreas dokusuna zarar vermeye başlamakta, gittikçe fibrozis ve atrofi gelişen pankreasta yağlanma oluşmaktadır. Önce ekzokrin fonksiyonlarında sonra endokrin fonksiyonlarında bozulmanın sonucunda adacık hücreleri, zarar görür ve insülin eksikliği ortaya çıkmaktadır (8). Ter bezlerinde ise tuzun geri emilimi bozulmuştur. Bu nedenle bu yoldan da fazla miktarda tuz kaybı olmaktadır (7).

KİSTİK FİBROZİS HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR

Kistik fibrozis mutasyonlarının heterojen oluşu ve çevre farklılıkları nedeni ile akciğer, gastrointestinal sistem ve diğer organlar değişik biçimde tutulurlar. KF'de en sık rastlanan klinik bulgular alt solunum yolunda reaktif havayolu hastalığı, tekrarlayan bronşiyolit bronşektazi, çomak parmak, tekrarlayan pnömoni, atelektazi, pnömotoraks, hemoptizi, solunum yetersizliği; pankreasta ekzokrin yetersizlik, yağda eriyen vitamin eksikliği, tekrarlayan pankreatit, insüline bağımlı diabetes mellitus; mide-bağırsak yolunda

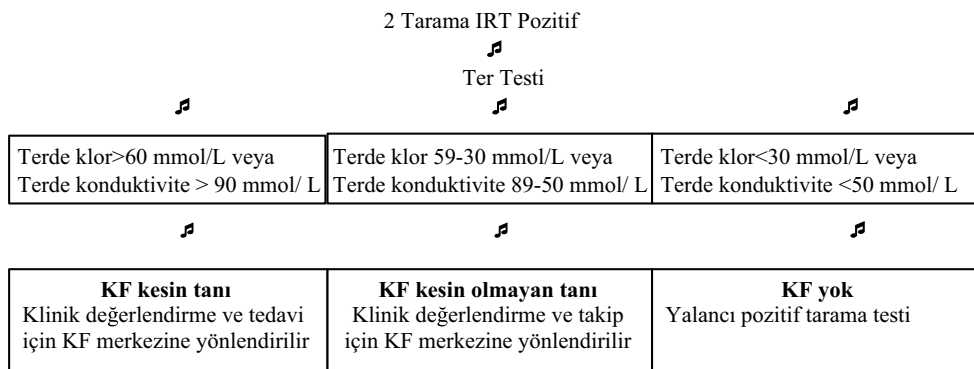
mekonyum ileusu, distan intestinal obstrüksiyon, rektal prolapsus, invajinasyon, kronik ishal; karaciğer- safra yollarında; uzamış yeni doğan sarılığı, neonatal kolestaz, biliyer siroz, portal hipertansiyon, hepatosplenomegali, kolesistit ve kolelityazis, üst solunum yolunda nazal polipozis ve pansinüzittir. KF'li hastaların değişik yaş gruplarında en sık başvuru nedenleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir (9).

Tablo 1. Semptom ve bulguların yaşa göre sınıflaması

Sütçocukluğu	Çocukluk	Ergen/Yetişkin
Mekonyum ileusu	Büyüme geriliği	Püberte gecikmesi
Obstrüktif sarılık	Steatore	Obstrüktif azospermi
Büyüme geriliği	Hipolektritemi ve yorgunluk	Kronik bronşit
Hipoproteinemi ve anemiyle	Bronşektazi	Kronik abdominal ağrı
Birlikte ödem	Nazal polip	Pankreatit
Tekrarlayan bronşiyolit	Rektal prolapsus	Siroz
Rektal prolapsus	Tuz tadı alınan cilt	Hemoptizi
Tuz tadı alınan cilt	Pnömotoraks	

KİSTİK FİBROZİS HASTALIĞINDA TANI

Son 10 yılda KF hastalarında en önemli gelişme birçok ülkede yenidoğan tarama programının uygulamaya konmasıdır. KF yenidoğan tarama testi çok pahalı olmayan ve geniş gruplara uygulanabilen topuk kanında immunreaktif tripsinojen (IRT) analizine dayanır (10). İmmünoreaktif tripsinojen (IRT) pankreas tarafından yapılan bir enzim prekürsörüdür. IRF düzeyleri pankreas yetersizliği olmayan hastalar dahil tüm KF hastalarında yüksektir. Topuk kanından alınan örneklerde immun reaktif tripsinojen (IRT) ölçümü yapılmakta, IRT değeri belirlenen düzeyin üzerinde bulunan bebekler 2. kez topuk kanından IRT ölçümü için çağrılmaktadır. İki IRT değeri de belirlenen eşik değerin üzerinde çıkan bebekler ter testi yapan merkezlere yönlendirilmektedir. Ülkemizde terde klor ölçümü çok az merkezde yapılmakta genellikle terde konduktivite ölçülmektedir. Konduktivite ölçümünde terde klor yanında sodyum, potasyum gibi diğer iyonlarında ölçümü yapıldığından ter testi için pozitiflik değerleri değişmektedir. Yenidoğan tarama testi sonrası hastaları yönlendirme şeması **Şekil**'de gösterilmiştir (5).



Şekil. Yenidoğan tarama testi sonrası hastaları yönlendirme şeması

TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Kistik fibrozis hastalığının beslenme yönetimini; beslenme durumunun değerlendirilmesi, artan enerji gereksiniminin karşılanması, pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) ve vitamin ve mineral desteği oluşturmaktadır (11).

Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Birliği (AKBMB/ESPEN) KF'li bebek, çocuk ve yetişkinler için beslenme bakım rehberine göre, KF'li hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesinde büyüme/ağırlık izlemelerinin yapılması, nutrisyonel izlem ve diyet değerlendirilmesi yapılmalıdır. Büyüme izleminde bebeklerde yeterli beslenme sağlanana kadar her hafta kontrol önerilir. Yeterli beslenme sağlandıktan sonra yaşamın ilk yılında her ay, ilk yıldan sonra üç ayda bir kontrol önerilir. Nutrisyonel izleminde her yıl kan sayımı, demir seviyesi, plazma A, D, E, K vitamini düzeyleri, plazma/serum fosfolipid yağ asidi seviyeleri, karaciğer fonksiyonu ve elektrolit ölçümleri değerlendirilmelidir. Malnütrisyon riski için; Akciğer fonksiyonu 3 ayda bir değerlendirilmeli, pankreas fonksiyonu yıllık değerlendirilmelidir. Büyüme ve beslenme durumu incelenerek PERT ihtiyacı değerlendirilmelidir (12).

Pankreatik ekzokrin fonksiyonları değerlendirmek amacı ile 72 saatlik dışkıda yağ miktarının ölçülmesi, dışkıda fekal elastaz tayini ya da sekretin ve kolesistokininin stimülasyonu sonrası toplanan duodenal sıvıda pankreatik enzim miktarlarının ölçümü yöntemleri kullanılabilir (13). Diyet değerlendirmesinde diyet önerilerine uyma konusundaki sorular da dahil olmak üzere çocukların 3 ayda bir, yetişkinlerin 6 ayda bir diyet incelemesine tabi tutulması önerilmektedir (12).

Enerji Gereksinimi

Kistik fibrozisli çocuklar ve adolesanlar enerjinin gastrointestinal düzeyde sindirim yetersizliği yüzünden etkili olarak kullanılamaması ve artmış enerji ihtiyacından dolayı enerji gereksinimini karşılayamamaktadır (3). Enerji kaybının temel nedeni intestinal lümeneye yetersiz pankreas enzimi salınımından kaynaklanan sindirim yetersizliğidir. Sağlıklı insana kıyasla KF'li bireylerde pankreatik yetersizliklerden dolayı enerji ihtiyacı daha fazladır (7). Pulmoner inflamasyon, gastrointestinal problemler ve ilaçların yan etkileri de iştahı düşürebilir ve besin alımını engelleyebilir. KF'li bebek ve çocuklarda yetersiz besin alımı bodurlukla sonuçlanır (14). KF mutasyonuna, hastanın yaşına ve mevcut sağlık durumuna bağlı olarak, sağlıklı çocuklar ve yetişkinler için gereken enerjinin %120-150'si kadar olmalıdır. Enerjinin %40-45'i yağlardan, %40-45'i karbonhidratlardan, %20'si proteinlerden sağlanmalıdır (15).

Avrupa Kistik Fibröz Derneği Hasta Kayıt 2010 verilerine göre Avrupa'da KF'li bebek ve çocukların yarısı beslenme hedeflerini/gereksinimlerini karşılayamamaktadır (16). Amerika'da Kistik Fibrozis BKI persentilleri 2001 yılında 41 iken, 2011 yılında 51.3'e çıkmıştır. Bununla birlikte ABD KF Vakfı Hasta Kayıt Raporuna göre çocukların yak-

laşık 4'te 1'i cinsiyete göre 10. persentilin altında kalmaktadır. KF'li hastalardan enerji gereksiniminin sağlanması büyük önem taşımaktadır (17).

Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi

Pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) yeterli beslenme durumunun sağlanması için hayati önem taşımaktadır. PERT, gastrik boşalma yoluyla verilen; protein ve yağların sindirimi için gereken pankreatik enzimlerin, özellikle proteazın ve lipazın oral yoldan verilmesini içerir. Bu şekilde tedavi intestinal yoldan protein ve yağ kayıplarını azaltır. Yağ emilimi enzim kullanımı ile %80-90 düzeyine çıkabilir (18).

Pankreatik enzim replasman tedavisinin yeterliliğinin belirlenmesi için; bebeklere 3 ayda bir, çocuklara ve adölesanlara 6 ayda büyüme ve beslenme durumunun izlenmesi önerilir (19).

Kistik Fibrozis Vakfı konsensüs rehberine göre, 0-12 aylık bebeklerde 120 ml formüla veya anne sütü ve 1 gram diyet yağı için 2000-4000 ünite lipaz, 1-4 yaş arası çocuklarda 1 gram diyet yağı için 2000-4000 ünite lipaz, 4 yaşından büyük çocuk ve yetişkinlerde 1000 – 2500 ünite lipaz /kg/gün alınması önerilmektedir (20).

Vitamin ve Mineral Desteği

Kistik fibroziste sık görülen artmış terleme, bağırsak malabsorpsiyonu ve kronik enflamasyonun bir sonucu olarak tuz, kalsiyum, demir, çinko ve selenyuma olan gereksinim artar. Kaybedilen sodyumun replasmanı için 0-6 aylık bebeklere 20-40 mg/kg/gün sodyum takviyesi yapılması ve çocuklarda tuzlu besinlerin ve sodyum klorid kapsüllerinin kullanılması önerilmektedir. Çinko yetersizliği olan hastalarda 2 yaşından küçük bebek ve çocuklara 1 mg/kg/gün; 2-18 yaş arasındaki çocuklara 15 mg/gün çinko takviyesi önerilmektedir. KF'de kalsiyum dengesi malabsorpsiyon, dışkı ile kalsiyum kaybının artması, diyet alımının yetersiz olması ve glukokortikoid tedavisi nedeniyle bozulabilir. Düşük kemik mineral yoğunluğu KF'de sıklıkla görülür. Kalsiyum yetersizliği kemik mineralizasyonun azalmasına ve sekonder osteoporozu yol açabilir. Kalsiyum takviyesi KF'li çocuk ve yetişkinlerde yararlıdır. Kalsiyum 0-6 aylık bebeklerde 210 mg/gün, 7-12 aylık bebeklerde 270 mg/gün, çocuklarda 500-800 mg/gün, adolesanlarda 1300 mg/gün ve yetişkinlerde 1000 mg/gün olarak yeterli miktarda alınmalıdır. Pankreas yetersizliğinden kaynaklı yağ emiliminin azalması, yağda eriyen vitaminlere olan gereksinimi artırır. KF'li hastalara yağda eriyen vitamin takviyeleri rutin olarak verilmelidir ve yıllık olarak takip edilmelidir. KF'li hastalarda yağda eriyen vitamin gereksinimleri **Tablo 2'**de verilmiştir. Vitamin takviyesi ile istenilen sonuç alınamayan hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilir (21).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kistik fibrozis komplikasyonlarından dolayı enerji ve protein ihtiyacının arttığı malnütrisyon ile karakterize bir has-

Tablo 2. Yağda eriyen vitaminler için günlük önerilen dozlar

Yaş	Günlük Doz Önerisi			
	A (IU)	E (IU)	D (IU)	K (IU)
0-12 ay	1500	40-50	400	0,3-0,5
1-3 yıl	5000	80-150	400-800	0,3-0,5
4-8 yıl	5000-10.000	100-200	400-800	0,3-0,5
>8 yıl	10.000	200-400	400-800	0,3-0,5

talıktır. Optimal düzeyde büyüme gelişmenin sağlanması, malnütrisyonun önlenmesi, hayat kalitesinin yükseltilmesi ve sağ kalım oranının artırılması için tıbbi beslenme tedavisi büyük önem taşımaktadır. Yenidoğan tarama programlarının geliştirilmesi ile birlikte erken tanı konulması, hastalığın tıbbi tedavisine olanak sağlamak ve beslenme tedavisine erken başlanarak organ hasarının önlenmesi hedeflenmektedir. Hastalığın beslenme tedavisinde artan enerji gereksiniminin karşılanması, yağların sindirimi için enzim replasman tedavisinin yapılması yağda eriyen vitaminlerin ve kaybedilen mineral takviyelerinin alınması, hastanın belirli aralıklarla hekim tarafından sağlık durumunun ve diyetisyen tarafından beslenme durumunun kontrol edilmesi tedavinin en önemli basamaklarını oluşturmaktadır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

- Milla CE. Nutrition and Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28: 319–30.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: A European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1; 51–75.
- Culhane S, George C, Pearo, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 676–83.
- Katkin JP. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. *Disponibile alla pagina* 2012. Web www.uptodate.com. [Online], 7, Erişim tarihi: 22.01.2018.
- Ersu R, Çakır E. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2015: 6. <http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/bilgidokumanlar/kitaplar/1001-kistik-fibrozisyenido%C4%9Fan-tarama-testi-ile-tan%C4%B1-alan-hastalar%C4%B1-izlemerehberi.html>, Erişim tarihi: 22.01.2018.
- Cystic Fibrosis Foundation. Patients registry report (accessed Jan 23, 2018). 2008. Available from: <http://www.cff.org/LivingWithCF/QualityImprovement/PatientRegistryReport>.
- Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: Challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 865–74.
- Frohnert BI et al. Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010; 33: 2660–4.
- Güler N, Kılıç G: Solunum Hastalıkları. *Pediatric, Neyzi O. Ertuğrul T. (ed) 4. Baskı, İstanbul; 2009.*
- Alikaşifoğlu A, Arıkan H, Aslan A, Avcı S. Kistik fibrozis genetiği. *Türk Toraks Derneği* 2011; 12: 1–3.
- Mahan L K, Raymond JL. *Krause's food & the nutrition care process*. 14th ed. Elsevier; 2017.

- Barcelona EC, TurckD. ESPEN Guidelines in Cystic Fibrosis. 2012.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008; 153: S4.
- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 832-9.
- Rogers CL. Nutritional management of the adult with cystic fibrosis - Part I. *Pract Gastroenterol* 2013; 37: 10–24.
- Zolin A, McKone EF, Van Rens J, Fox A, Iansa P, Preftitsi A. ECFSPR Annual Report 2010. Denmark: European Cystic Fibrosis Society. 2016.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2011.
- Haupt ME, Kwasny MJ, Schechter MS, McColley SA. Pancreatic enzyme replacement therapy dosing and nutritional outcomes in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2014; 164: 1110-5.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 23–42.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017; 181: 4-15.
- Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS Guidelines on Nutrition Care for Infants, Children, and Adults with Cystic Fibrosis. *Clin Nutr* 2016; 35: 557–77.