

Intrauterin Yaşamda Barsak Perforasyonu Gelişen İki Kistik Fibrozis Olgusu

INTRAUTERINE BOWEL PERFORATION: TWO CASES WITH CYSTIC FIBROSIS

Dr. Rıdvan DURAN,^a Dr. Ülfet VATANSEVER,^a Dr. Ümit Nusret BAŞARAN,^b
Dr. Ayşe MENTEŞ,^a Dr. Coşkun ÇELTİK,^a Dr. Betül ACUNAŞ^a

^a Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ^bÇocuk Cerrahisi AD, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, EDİRNE

Özet

Intrauterin yaşamda mekonyum ileusuna bağlı barsak perforasyonu gelişen 2 olgu nedeniyle erken başlangıçlı kistik fibrozis ve prognozu ile ilgili bilgileri literatür bilgisi ışığı altında tartışmak.

3250 gr. kız bebek, doğum sonrası hırıltılı nefes alma ve karında şişkinlik nedeniyle yatırıldı. Aile hikayesinden amcanın 2 aylıkken karın şişliği ve gaita çıkaramama nedeniyle öldüğü öğrenildi. Grafilerinde ve operasyon sırasında intrauterin perforasyon bulguları saptandı. Kistik fibrozis ön tanısıyla gönderilen DNA analiz tetkikinde, CTFR geninde $\Delta F508$ ve G542X mutasyonlarının heterozigot olarak taşıdığı ve genotipinin $\Delta F508/G542$ olduğu belirlendi. Hasta şu anda 6 aylık olup, büyüme geriliği, gastrointestinal ve respiratuar sorunları nedeniyle kliniğimizde takip edilmektedir.

3150 gr. kız bebek, doğum sonrası karında şişkinlik ve karın cildinde morluk nedeniyle yatırıldı. Aile hikayesinden kardeşinin 3 aylıkken ter testiyle kistik fibrozis tanısı aldığı ve öldüğü öğrenildi. Grafilerinde ve operasyon sırasında intrauterin perforasyon bulguları saptandı. Postoperatif 30. gününde nazokomiyal sepsis gelişen olgu 39. günde kaybedildi. Bu olguda kistik fibrozis tanısını doğrulamak için DNA analiz çalışması yapılamadı. Fakat aile öyküsü ve klinik bulgularının olması nedeniyle olguda kistik fibrozis düşünüldü.

Kliniğimizde takip ettiğimiz erken başlangıçlı bu iki kistik fibrozis olgusunun morbidite ve mortalite oranları yüksek ise de, literatürde bu konu tartışmalıdır ve bu nedenle daha geniş olgulu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibrozis, mekonyum ileusu, barsak perforasyonu

Abstract

To discuss early presenting cystic fibrosis and its prognosis in light of the literature because of two cases who developed intrauterine bowel perforation due to meconium ileus seen in cystic fibrosis.

A female newborn infant weighing 3250 gr. was admitted to the Neonatal Intensive Care Unite due to difficulty in breathing and distention of abdomen after birth. From her family history we learned that her uncle had died when he was 2 months old due to distention of abdomen and lack of defecation. Intrauterine perforation was observed at her abdominal X-ray graphics and on operation. DNA analysis revealed $\Delta F508$ and G542X mutations on CTFR gene and her genotype was $\Delta F508/G542$. Now she is 6 months old and she is followed up closely because of growth failure, gastrointestinal and respiratory problems.

A female newborn infant weighing 3150 gr. was admitted to the Neonatal Intensive Care Unite because of abdominal distention and abnormal colour change abdominal wall. From her family history we learned that her sister had died at 3 months old age, diagnosed as having cystic fibrosis by using sweat test. Intrauterine Perforation was observed and at her direct abdominal X-ray graphics and on operation. She developed nasocomial sepsis on 30th day after operation and she died at 39th day of life. DNA analysis could not be performed in this case to confirm the diagnosis. But we thought that the case had cystic fibrosis due to presence of two criteria; positive family history and clinical findings.

Although these two early presenting cases of cystic fibrosis had high mortality and morbidity risks this issue is debatable in the literature and there is a need for larger case series to determine the precise outcome of these patients.

Key Words: Cystic fibrosis, meconium ileus, bowel perforation.

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:46-50

Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli herediter bir hastalıktır. 1150-2500 canlı doğumda bir, her iki cinste de eşit oranlarda gözlenir. Beyaz ırkta daha sıktır. Kistik

fibrozis geni 7. kromozomun uzun kolunda kodlanmıştır ve sorun kistik fibrozis transmembran regülatör genindeki yapım ve işlev bozukluğudur. Bu gen ile ilgili şimdiye kadar 1000'e yakın mutasyon bildirilmiştir. Dün-ya da %70 oranında $\Delta F508$ mutasyonu saptanmasına rağmen Türkiye'de bu mutasyonun sıklığı %28.4'tür. Mekonyum ileusu (MI), yenidoğanlarda barsak tıkanıklığına yol açan önemli nedenlerden birisidir ve kistik fibrozisin gastrointestinal tutulumunun en erken bulgusudur. Kistik fibrozis olgularının %5-

Geliş Tarihi/Received: 04.11.2003 Kabul Tarihi/Accepted: 31.03.2004

İstanbul'da 22 Ekim 2003 tarihinde, Milli Pediatri Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Rıdvan DURAN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, EDİRNE
ridvan_duran@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

15'inde görülür. En sık terminal ileumdaki mekonyum tıkaçı sonucunda oluşur. İntrauterin hayatta yapışkan mekonyuma bağlı barsak obstrüksiyonu, komplike olgularda ise barsak perforasyonu, volvulus ve atrezi gelişebilir.^{1,2}

İntrauterin yaşamda MI'na bağlı barsak perforasyonu gelişen 2 olgu sunulmuş ve erken başlangıçlı kistik fibrozis ve prognozu tartışılmıştır.

Olgu 1

Yirmi dört yaşındaki annenin ilk gebeliğinden miyadında sezeryan ile doğan kız bebek, doğum sonrası hırıltılı nefes alıp verme ve karında şişkinlik yakınmasıyla yenidoğan ünitesine sevk edildi. Annenin gebelik takiplerini özel bir hekimin yaptığı ve sorun olmadığı öğrenildi. Anne, baba sağlıklı olup aralarında akrabalık yoktu. Aile hikayesinden amcasının 2 aylıkken karın şişliği ve gaita çıkara-

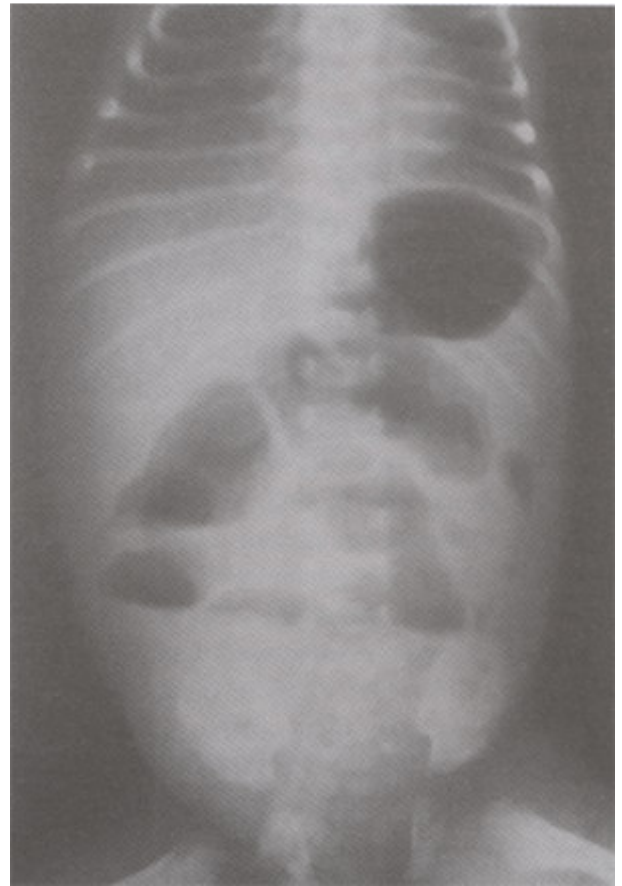
mama nedeniyle öldüğü saptandı. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 3250 gr. (50. P), boy 50 cm (50. P), baş çevresi 35 cm (50. P) idi. Batın ileri derecede bombe, gergin ve göbek çevresinde renk değişikliği vardı (Resim 1).

Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemesinde; hematolojik ve biyokimyasal değerleri normaldi. Ayakta direkt batın grafisinde, genişlemiş barsak ansları ve hava sıvı seviyeleri gözlemlendi (Resim 2).

Kontrastlı kolon grafisinde, dar lümenli mikrokolon saptandı. Karında şişkinliği devam eden ve barsak ansları belirgin olan olgu, safralı kusmalarının olması nedeniyle acil olarak operasyona alındı. Laparotomide ince barsakların son kısmının genişlemiş olduğu, kalın barsaklarda yer yer kalınlaşmış, sert yapışıklık ve kalsifikasyon olduğu saptandı. Bu tablo intrauterin perforasyona bağlandı. Olgunun ince barsaklarından 25-30



Resim 1. Birinci olgunun gergin ve bombe karının görünümü.



Resim 2. Birinci olgunun batın grafisinde hava sıvı seviyelerinin görünümü.

cm'lik bir kısım çıkarıldı ve yapışıklıklar açıldıktan sonra primer barsak anastomozu uygulandı. Postoperatif 10. günde anne sütü ile minimal enteral beslenmeye başlandı. On beş gün sonra tam enteral beslenmeye ulaşıldı. Aynı dönemde olgunun solunum problemi ortaya çıktı. Ekspiryumu uzadı ve sibilan raller duyuldu. Akciğer grafisinde her iki akciğer alanında lineer atelektaziler geliştiği görüldü. Tedavide nebuler kortikosteroid ve dornaz alfa başlandı. Bu tedavi ile hastanın akciğer problemi kısmen düzeldi. Klinik semptom ve bulguları ile olgunun kistik fibrozis olduğu düşünüldü ve gönderilen sitogenetik incelemesinde, CTFR geninde $\Delta F508$ ve G542X mutasyonlarını heterozigot olarak taşıdığı ve genotipinin $\Delta F508/G542X$ olduğu belirlendi. Hastaya pankreas enzim preparatı başlanarak taburcu edildi.

Olgu şu anda 6 aylık olup, tartısı 3700 gr. (< 3. P), boyu 55 cm (< 3. P), baş çevresi 35 cm (< 3. P)'dir. Olgu anne sütü ve formüla ile beslenmekte iken araya giren enfeksiyonlar nedeniyle büyümesi geri kalmıştır. Bu nedenle diyetisyen eşliğinde vitamin, mineral ve yüksek kalorili beslenmesi düzenlenmiştir. Hasta bu dönem içerisinde solunum problemleri nedeniyle 4 kez hastaneye yatarak tedavi görmüştür.

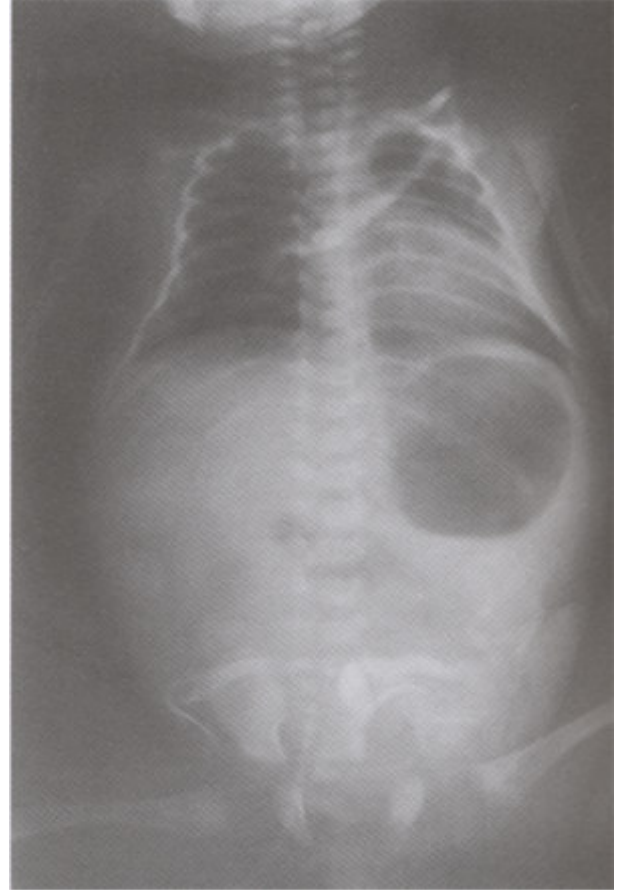
Olgu 2

Yirmi sekiz yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 34 haftalık normal spontan yol ile doğan kız bebek, doğum sonrası karında şişkinlik ve karın derisinde morluk olması nedeniyle Yenidoğan Servisi'ne sevk edildi. Gebelik süresince takiplerini özel bir hekim tarafından yaptırdığı ve sorununun olmadığı öğrenildi. Anne, baba sağlıklı ve aralarında akrabalık yoktu. Birinci çocuğunun sağlıklı 8 yaşında kız olduğu, ikinci çocuğunun ise 1 aylık iken solunum problemi nedeniyle Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tedavi gördüğü ve 3 aylıkken ter testi ile kistik fibrozis tanısı aldığı ve öldüğü öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 3150 gr. (50. P), boy 50 cm (50. P), baş çevresi 34.5 cm (50. P) idi. Batın ileri derecede bombe, gergin ve göbek çevresinde renk değişikliği vardı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemesinde;

hematolojik ve biyokimyasal değerleri normaldi. Ayakta direkt batın grafisinde, mide havasının ileri derecede genişlediği ve aşağı kısımlarda barsak gazlarının olmadığı görüldü. Batın ultrasonografisinde intraperitoneal yoğun içerikli, septasyon gösteren serbest sıvı, kontrastlı kolon grafisinde ise dar lümenli mikrokolon saptandı (Resim 3).

Acil olarak operasyona alınan hastadan laparotomi esnasında bol miktarda koyu kıvamlı sıvı drenajı oldu. Dev boyutlarda, tüm pelvis ve transvers kolon mezosunun altında kalan alanları da içine alan mekonyum psödokisti saptandı. Olguya debridman, drenaj, duodenostomi ve ileostomi uygulandı. Postoperatif 30. gününde nazokomiyal sepsis gelişen olgu, 39. gününde kaybedildi. Hikaye ve klinik bulguları nedeniyle kistik fibrozis tanısı düşünülen olgunun sitogenetik incelemesi yapılamadı.

Tartışma



Kistik fibroziste MI değişik klinik ağırlıkta ve

Resim 3. İkinci olgunun kontrastlı batın grafisinde mikrokolonun görünümü.

%5-15 oranında görülmektedir. Hafif formda seyreden MI olgularda genellikle cerrahi girişim gerektirmemekte iken, barsak perforasyonu gibi komplikasyon gelişen orta ve ağır formlarda ise farklı cerrahi girişimler uygulanmaktadır.^{3,4}

Kistik fibrozisli olguların beslenme ve diyet önerilerindeki yenilikler, tobramisin inhalasyonu gibi yeni antipsödomonal antibiyotikler, yeni hava yolu temizleme teknikleri, yüksek doz ibuprofen ve dornaz alfayı içeren yeni pulmoner tedaviler ile yaşam süreleri uzamıştır.⁵

MI'lı kistik fibrozisli olguların prognozu ve yaşam süresi konusunda ise çelişkili sonuçlar mevcuttur. MI kistik fibrozis olgularının prognozunu hastalığın şiddeti, cerrahi girişim uygulanması ve uygulanan cerrahi girişimin şekli etkilemektedir. Prognoz ile ilgili ilk rapor 1948 yılında Hiatt ve Wilson tarafından yayınlanmış ve %50-67 oranlarında mortalite bildirilmiştir.⁶ Bu oranlar 1970'li yıllara kadar aynı seviyede seyretmiştir.

Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, postoperatif yenidoğan yoğun bakım şartlarının iyileşmesi ve daha iyi beslenme desteği ile MI ve komplike olgularda günümüzde sağ kalım oranı artmıştır. Cerrahi girişim uygulanmayanlarda bu oran %100'lere ulaşmıştır.^{1,2,7} Cerrahi girişim olarak primer barsak anostomozu uygulananların prognozunu, enterostomi uygulananlara göre daha iyi olduğu saptanmıştır.² Olgulardan ilkinde primer barsak anostomozu uygulanmış ve hala yaşamaktayken, enterostomi uygulanan 2. olgu ise kaybedilmiştir.

MI kistik fibrozis olguları ile MI olmayan kistik fibrozis olgularının prognozunu araştıran çalışmaların büyük kısmı bu 2 grup arasında prognoz bakımından fark olmadığını saptamış, bunun da nedeninin MI'lı olguların erken tanı alarak tedavilerinin de erken başlanmış olmasına bağlamışlardır.⁸ Fakat bu çalışmalarda MI'lı kistik fibrozisli olgular ile daha sonra geç tanı konmuş kistik fibrozisli olgular karşılaştırıldığı için 2 grup arasında belirgin yaş farkı yaratmış, bu da çalışmalarda kısıtlılık meydana getirmiştir. Bu çalışmaların tersine MI olan kistik fibrozisli 9 olgu ile olmayan 118 olgunun demogra-

fik, klinik, beslenme ve laboratuvar bilgilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise MI'lı kistik fibrozis olan olguların erken tanı aldıkları, tanı anında ve çalışma süresince tartı ve boylarının kısa olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu olguların tahmini yaşam süresi diğer gruba göre daha kısa hesaplanmıştır.⁹

Son yıllarda ise MI kistik fibrozis olguları ile neonatal dönemde tarama programı ile saptanan kistik fibrozisli olgularının uzun dönem takiplerinde, MI'lı kistik fibrozis olgularında büyüme geriliği olduğu; bunun da pankreas enzim eksikliğine, barsak rezeksiyonunun uzunluğuna ve barsaklardaki emilim bozukluğuna bağlı geliştiği bildirilmiştir. Hui-Chuan Lai ve ark. MI kistik fibrozis olgularının 12 yıllık takipleri sonucunda ağırlık ve boylarının 23. persentilde kaldığını, MI'sız yenidoğan döneminde tanı almış kistik fibrozis olgularında ise 48. persentilde olduğunu saptamışlardır.¹⁰ Yine MI'lı kistik fibrozis olgularındaki büyüme ve gelişme geriliğinin prognozu olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir.¹¹ Yaşayan olgumuz şu anda 6 aylık olup büyüme geriliği mevcuttur.

Evans ve ark. 39 MI kistik fibrozisli ve aynı sayıda yenidoğan döneminde tarama sonucu tanı konan MI olmayan kistik fibrozisli olguyu solunum problemleri açısından değerlendirmişler, MI olan grupta solunum sisteminin daha kötü olduğunu saptamışlardır.¹² 1. dk'daki zorlu ekspiratuar volüm ve zorlu vital kapasite MI olmayan grupta daha yüksek bulmuşlar ve akciğer filmlerinin daha iyi olduğunu saptamışlardır. İki grup arasında ağırlık, boy, karaciğer fonksiyon testleri, hastanede kalım süresi ve hava yolu kolonizasyonu açısından ise fark bulmamışlardır. Yazarlar MI'nın kistik fibrozisin daha ağır formlarından birini gösterdiğini vurgulamışlardır. Bizim olgularımızdan ilkinde de solunum problemleri ilk ayda başlamış ve 6 aylık olmasına rağmen 4 kez solunum problemi nedeniyle hastaneye yatırılmıştır.

Sonuç olarak; MI'lı kistik fibrozisli olguların uzun dönemli prognozu cerrahi girişim gerektirip gerektirmemesine, gerekli ise uygulanan cerrahi girişimin tipine, solunum fonksiyonlarına ve beslenme durumuna bağlı olarak değişmektedir. İntrauterin yaşamda barsak perforasyonu gelişen

~~MI olguları kaybedilse bile, aileye kistik fibrozis yönünden genetik danışma verilmesi çok önemlidir.~~

KAYNAKLAR

1. Şenocak ME. Kistik fibroziste görülen MI ve cerrahi yaklaşım. Kale G, ed. Katkı Pediatri Dergisi'nde. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık; 2002.p.277-88.
2. Mushtaq I, Wright VM, Drake DP, Mearns MB, Wood CB. Meconium ileus secondary to cystic fibrosis. *Pediatr Surg Int* 1998;13:365-9.
3. Kerem E, Corey M, Kerem B, Durie P, Tsui L-C, Levison H. Clinical and genetic comparisons of patients with cystic fibrosis, with or without meconium ileus. *J Pediatr* 1989; 114:767-73.
4. Hudson I, Phelan PD. Are sex, age at diagnosis, or mode of presentation prognostic factors for cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol* 1987;3:288-97.
5. Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH, Wilmott R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142:631-6.
6. Hiatt R, Wilson P. Therapy of meconium ileus: Report of 8 cases with review of the literature. *Surg Gynecol Obstet* 1948;87:317-27.
7. Lewis TC, Casey SC, Kapur RP. Clinical pathologic correlation: A 3-year-old boy with cystic fibrosis and intestinal obstruction. *J Pediatr* 1999;134:514-9.
8. Byard PJ. Relationship between clinical parameters and linear growth in children with cystic fibrosis. *Am J Human Biol* 1989;1:719-25.
9. Oliveira MC, Reis FJ, Monteiro AP, Penna FJ. Effect of meconium ileus on the clinical prognosis of patients with cystic fibrosis. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:31-8.
10. Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, FitzSimmon SC, Farrell PM. Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: A comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000;105:53-61.
11. Shepherd R. Achieving genetic potential for nutrition and growth in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002;140:393-5.
12. Evans AK, Fitzgerald DA, McKay KO. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001;18:784-9.