

Kistik Fibrozisli Bebeklerin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Clinical and Laboratory Findings of Infants with Cystic Fibrosis

Şit UÇAR,^a
Pelin ZORLU,^b
Emine POLAT^b

^aPediyatri Bölümü,
OSM Ortadoğu Hastanesi,
Şanlıurfa

^bPediyatri Bölümü,
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 04.03.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 03.06.2014

Bu çalışma, 54. Milli Pediyatri Kongresi
(20-24 Ekim 2010, Antalya)'nde
poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Şit UÇAR
OSM Ortadoğu Hastanesi,
Pediyatri Bölümü, Şanlıurfa,
TÜRKİYE/TURKEY
situcar@mynet.com

ÖZET Amaç: Kistik fibrozis, yaklaşık 1/25 taşıyıcı sıklığı ve 1/2000-3500 canlı doğum insidansı ile, beyaz ırkta otozomal resesif geçiş gösteren en yaygın hastalıktır. Bu çalışmada hastanemize değişik klinik tablolar ile başvuran ve kistik fibrozis tanısı konulan hastalar değerlendirildi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını ülkemizdeki verilere katkıda bulunması için sunmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2001 ile Mart 2008 tarihleri arasında izlenen 78 kistik fibrozisli hasta klinik ve laboratuvar bulguları ile geriye dönük olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Bu çalışmada 44 erkek ve 34 kız kistik fibrozisli hastanın klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Yetmiş dört hasta sağ olarak izlenmekte ve geriye kalan dört hasta izlem süresince kaybedilmiştir. Bir olgu hariç tümünde terde klor değeri 60 mEq/L'nin üzerinde bulunmuştur. Kırk bir hastanın anne ve babası arasında akrabalık vardı. On hastada daha önce kistik fibrozis düşündürülen bulgularla kaybedilmiş kardeş öyküsü vardı ve 18 hastanın kardeşi (12 ölen, 6 yaşayan) kistik fibrozis tanısı almıştı. Başvuru sırasında tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları birinci sıklıkta, gastrointestinal bulgular ise ikinci sıklıkta rastlanan bulgular idi. Anemi, elektrolit düşüklüğü ve hipalbuminemi en sık görülen laboratuvar bulguları idi. Malnütrisyon %58 ve dehidratasyon %28 oranında bulundu. Havalanma fazlalığı ve peribronşiyal infiltrasyon akciğer grafi bulguları arasında sırayla birinci ve ikinci sıklıkta rastlanan bulgular idi. Pseudo-Bartter sendromu %34,6 oranında tespit edildi. En sık rastlanan mutasyon $\delta F508$ mutasyonu idi. Balgam kültüründe en fazla üreyen mikroorganizma *Pseudomonas aeruginosa* idi. **Sonuç:** Kistik fibrozisli hastalar değişik klinik tablolara başvurabilirler. Sıklıkla solunum sistemi ve gastrointestinal sisteme ait klinik bulgular ile başvuran kistik fibrozis hastalarında tam erkenden konulmalı ve bu hastalar gecikmeden "Kistik Fibrozis Takip Merkezleri"ne yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Alkaloz; çocuk; klinik çalışma; kistik fibrozis

ABSTRACT Objective: Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive disorder with an incidence of 1/2000-3500 in live births and a heterozygosity prevalence of 1/25 among Caucasians. In this study, we evaluated patients diagnosed with cystic fibrosis, who admitted with different clinical features. We aimed to contribute to our country's data with these clinical and laboratory findings. **Material and Methods:** The clinical and laboratory findings of 78 cystic fibrosis patients who had been followed between January 2001 and March 2008 at Dr. Sami Ulus Women Obstetrics and Child Health Research and Education Hospital were evaluated retrospectively. **Results:** In this study, the clinical and laboratory findings of 44 male and 34 female cystic fibrosis patients were evaluated. Seventy-four patients are still alive and the remaining four died during the follow up period. Sweat chloride levels of all patients were above 60 mEq/L, except for 1 patient. Forty-one patients' parents were relatives. Ten patients had a history of sibling death with symptoms resembling cystic fibrosis, and 18 patients siblings had a diagnosis of cystic fibrosis (among them 12 are dead, 6 are alive). Among these patients, the most frequent symptoms of attendance were recurrent respiratory infection, and gastrointestinal findings, respectively. Anemia, hypoelectrolytemia and hypoalbuminemia were the most common laboratory findings. Malnutrition and dehydration were discovered in 58% and 28% of the patients, respectively. The most frequent X-ray findings were hyperinflation and peribronchial infiltration, respectively. Pseudo-Bartter's syndrome was found in 34,6% of the cases. The most frequent mutation was $\delta F508$. *Pseudomonas aeruginosa* was the most frequently cultured microorganism in sputum cultures. **Conclusion:** Patients with cystic fibrosis may have different clinical features. However, patients who admitted with pulmonary and/or gastrointestinal symptoms have to be diagnosed early, and have to be referred to "Cystic Fibrosis Follow Up Centers" without any delay.

Key Words: Alkalosis; child; clinical trial; cystic fibrosis

doi: 10.5336/medsci.2014-39647

Copyright © 2014 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2014;34(4):385-95

Kistik fibrozis (KF), birçok sistemi etkileyen, beyaz ırkta her 2500-3500 bebekten birinde görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır.¹ Fenotipik ve genotipik farklılıklar gösteren bu hastalığın ülkemizdeki hastalar ile ilgili verileri, hastaların tek bir merkezde toplanmaması nedeniyle bilinmemektedir.² En sık solunum sistemi ve gastrointestinal sistem tutulumuna ait klinik bulgular görülürken, morbidite ve mortalitenin asıl nedeni akciğer tutulumudur.^{1,3}

KF geni 1989 yılında 7. kromozomun uzun koluunda tanımlanmıştır. “Kistik fibrozis transmembran regülatör” (KFTR) proteini burada sentezlenmekte ve 1480 aminoasitten oluşmaktadır ve bu proteindeki defekt transmembran regülatör gendeki mutasyon sonucunda oluşmaktadır.^{3,4} KFTR geninde 1500’den fazla mutasyon tespit edilmiştir.⁵ Solunum yolu epiteli, pankreas kanal epiteli, safra kanal epiteli, vas deferens, ter bezleri, ince ve kalın barsak epitellerinde normalde KFTR protein yer almaktadır. Hücrede endoplazmik retikulumda sentezlenerek Golgi cisimciğinde glukolize olmakta ve epitel hücresi apikal membranında yerleşerek c-AMP ile aktive olan klor kanalı görevi yapmaktadır. Mutasyon tipine göre bu aşamaların herhangi bir basamağında KFTR yapımı etkilenmektedir ve hiç yapılamadığı gibi, kısmen fonksiyon gören bir protein de yapılabilmektedir.^{4,6} KF’li hastalarda klor reabsorbe olmadığı için terde klor yüksektir ve bu hastalığın tanısında kullanılan en önemli testtir.^{1,7,8}

Mutasyonun derecesiyle klinik ağırlığı arasında korelasyon vardır. Hafif mutasyona sahip bireylerde hastalık kliniği de hafif olmakta, ve hastalar geç tanı almaktadır. Bunlarda genellikle pankreas tutulumu daha fazla olmakta ve ter testi düzeyleri de daha düşük bulunmaktadır. Ancak akciğer hastalığı ağırlığı ile mutasyon arası ilişki tam tanımlanamamıştır.⁹ En sık mutasyon 508. aminoasitteki fenilalanindeki delesyon, delta F508 (δ F508) mutasyonudur. Ülkemizde delta δ F508 mutasyon sıklığı %18,8-28,4’tür.¹⁰

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Doktor Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2001 ile Mart 2008 tarihleri arasında KF tanısı

konulan 0-2 yaş grubu 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri hastaların dosyaları ve hastane bilgisayarlı veri sistemi incelenerek değerlendirildi.

Hastaların ilk tanı esnasındaki KF tanısına yönlendiren klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirmeye alındı. Klinik bulgulardan hem ilk tanı esnasında hem de takipte gelişen pseudo-Bartter sendromu (PBS) kaydedildi. Laboratuvar bulgularından ise mutasyon analizi ve ilk tanıda ve takip süresince balgam kültürü sonuçları pozitif bulunanlar çalışmaya dahil edildi.

Hastalara KF tanısı, hastalığın klinik özelliklerinin bulunması yanında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Kistik Fibrozis Merkezi’nde pilokarpin iyontoforez yöntemiyle iki kez yapılan ter testinde klor düzeyinin 60 mEq/L’nin üzerinde bulunması ile kondu. Ter testinde yalancı pozitiflik yapan nedenler ekarte edildi. Malnütrisyonu olan ve ter testi yüksek bulunan hastalar, malnütrisyon düzeldikten sonra tekrarlanan ter testlerindeki yükseklik ile KF tanısı aldı. İlk tanıda ve takip sürecinde hastaların 36 tanesinde Delta (δ) F508, N1303K ve R347H mutasyonları çalışıldı.

Büyüme gelişme değerlendirilmesinde Bundak ve ark.nın kız ve erkek çocuklarında yaşa göre vücut ağırlığı ve boy uzunluğu persantil ve standart deviasyon (SD) skalası kullanıldı.¹¹ Yaşa göre boy uzunluğu değerlendirilirken hesaplanan standart deviasyon skorunun (z skoru) -2 SD altında olması boy kısalığı olarak kabul edildi.¹¹ Gomez sınıflamasına göre, güncel vücut ağırlığının yaş için beklenen oranı hesaplanılarak olguların malnütrisyon derecesi belirlendi. Yaşa göre ağırlığı %75-89 arası olanlar hafif, %60-74 arası olanlar orta ve %60 altında olanlar ağır malnütrisyon kabul edildi.¹²

Hastaların akciğer grafileri Radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek rapor edildi. Primer metabolik alkaloz pH>7,45 ve bikarbonat >24 mmol/L olarak kabul edildi. Anemi değerlendirilmesinde yaşa göre hemogloblin değerleri kullanıldı. Direkt bilirübin değerinin total bilirübinin %20’sinden fazla olması kolestaz olarak değerlendirildi.

dirildi. Serum sodyum değerinin <135 mEq/L'nin altında olması hiponatremi, serum klor düzeyinin <99 mEq/L'nin altında olması hipokloremi, serum potasyum düzeyinin $<3,5$ mEq/L'nin altında olması hipokalemi ve albümin seviyesinin $<3,5$ g/dL olması hipoalbüminemi olarak tanımlandı. İdrar klorunun <15 mEq/L'nin olması idrar klor atılımının düşük olması olarak kabul edildi.¹³

KF tanısı konulan hastaların tanıya götüren akut sorunlarına yönelik tedaviler hastanemizde uygulandı. Daha sonra hastalar, "Kistik Fibrozis Merkezi"ne yönlendirildi. Bu nedenle KF'ye yönelik spesifik tedaviler ile hastaların uzun dönem takip sonuçları değerlendirmeye dahil edilemedi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS Statistics v.21 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. Betimleyici değerler olarak kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde değerleri, diğer değişkenler için ise medyan (minimum-maksimum) değerleri verildi. Ortalama verildiğinde değişkenlik ölçütü olarak standart sapma değerleri kullanıldı.

Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden "bilgilendirilmiş olur" alındı.

BULGULAR

Doktor Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2001 ve Mart 2008 tarihleri arasında KF tanısı konulan 78 hastadan 44 (%56,4)'ü erkek, 34 (%43,6)'ü kız idi. Bebek servislerinde değişik klinik tablolarla yatırılarak izlenen hastalar çalışmaya alındığı için, tanı yaşı aralığı 0-24 ay arasında değişmekteydi. Olguların 41 (%52,6) tanesinde anne baba arasında akraba evliliği, 10 (%12,8) tanesinde KF düşündürülen bulgularla kaybedilmiş kardeş öyküsü, 17 (%21,8) tanesinde KF tanılı kardeş öyküsü, 12 (%15,4) tanesinde KF'li kardeş ölüm öyküsü tespit edildi (Tablo 1). Olguların tanı yaşı ortalaması $9,2 \pm 3,4$ bulundu.

Ortalama ter testi düzeyi ilk uygulamada 79,6 (32-130) mEq/L ve ikinci uygulamada ise 81,6 (36-141) mEq/L bulundu. Bir olgu hariç hastaların tümünde terde klor düzeyi 60 mEq/L'nin üzerinde bulundu. Bir olguda iki kez tekrarlanan ter testi düzeyleri normal (32 ve 36 mEq/L) bulundu.

Hastaların ilk tanı esnasındaki KF tanısına yönlendiren öykü ve fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde, olguların en sık solunum sistemi bulgularıyla (%79,5) ve ikinci sıklıkta da gastrointestinal sistem bulgularıyla (%42,3) başvurdukları

TABLO 1: Kistik fibrozisli olguların demografik özellikleri.

| Kistik fibrozis tanısı aldığı anda demografik bulgular | n | % | |
|--|---------------------|------------|------|
| Yaş | 0-1 ay | 3 | 3,9 |
| | 2-6 ay | 21 | 26,9 |
| | 7-12 ay | 37 | 47,4 |
| | 13-24 ay | 17 | 21,8 |
| Cinsiyet | Erkek | 44 | 56,4 |
| | Kız | 34 | 43,6 |
| Anne baba arası akrabalık | Akraba evliliği var | 41 | 52,6 |
| | Akraba evliliği yok | 37 | 47,4 |
| Kistik fibrozis tanılı kardeş öyküsü | Var | 18 | 23,1 |
| | Yok | 60 | 76,9 |
| Beslenme öyküsü | Sadece anne sütü | 21 | 26,9 |
| | Sadece formula | 16 | 20,5 |
| | Anne sütü + formula | 13 | 16,7 |
| | Sadece inek sütü | 28 | 35,9 |
| Toplam | 78 | 100 | |

görüldü. Solunum sistemi semptom ve bulgularından en sık 66 (%84,6) olguda görülen öksürük tespit edildi. Diğer solunum sistemi semptom ve bulguları sırasıyla 46 (%58,8) olguda hışıltı, 43 (%55,1) olguda sık nefes alıp verme, 42 (%53,8) olguda krepitan ral, 40 (%51,3) olguda retraksiyon ve 15 (%19,2) olguda morarma şeklinde idi. İlk tanı esnasında tespit edilen gastrointestinal sistem bulgularından en sık tespit edilen ishal (%46,2) idi, ve diğer bulgular sırasıyla kusma (%40), hipoalbuminemi (%10,3), hepatomegali (%7,8), kolestaz (%7,8), karın şişliği (%6,4) ve asemptomatik transaminaz yüksekliği (%2,6) şeklinde idi. Hastaların %9'unda gastroözofageal reflü tespit edildi.

İlk tanı esnasındaki öykü ve fizik bulgularında beslenme güçlüğü 44 (%56,4) olguda, kilo alamama 36 (%46,2) olguda, ateş 24 (%30,8) olguda, uzamış sarılık 8 (%10,3) olguda, mekonyum ileusu 3 (%3,8) olguda, intestinal perforasyon 2 (%2,6) olguda tespit edildi. Ayrıca 5 (%6,4) olguda anne-babanın ağıza tuzlu tat gelmesi şikâyeti vardı. Olgulardan 22 (%28,2) tanesinde dehidratasyon bulguları belirlendi.

Olguların tanı aldıkları zamanki vücut ağırlığı Gomez sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde, 11 (%14,1) olguda ağır olmak üzere, 33

(%42,3) olguda malnütrisyon tespit edildi. İlk tanıdaki boy uzunlukları değerlendirildiğinde 12 (%15,4) olguda boy kısalığı bulundu (Tablo 2).

Olgulardan 74 (%94,9)'ü yaşamını sürdürürken, 4 (%5,1)'ü değişik nedenlerle kaybedildi. Ölen KF'li hastaların özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Altı aylıkken tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu atakları ile tanı konulan ilk hasta 13 aylık takip sonucunda pnömoni ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Kültürlerinde üreme tespit edilmedi. On dokuz aylık takip süresinin ardından solunum ve kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilen ikinci hastanın balgam ve kan kültüründe *Staphylococcus aureus* üremesi vardı. Kliniğimize intestinal perforasyon ile başvuran üçüncü hastada tekrarlayan ağır PBS atakları izlendi. Kırk sekiz günlük takip sonrası gelişen ileus ve sepsis nedeniyle kaybedilen bu hastanın kan kültüründe *E. coli* üremesi oldu. On bir aylık takip süresinin ardından solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilen ve kolestazi olan dördüncü hastanın kültürlerinde üreme yoktu.

KF'li hastaların ilk tanı esnasındaki laboratuvar incelemelerinde anemi %30,5, hipoalbuminemi %35,9, akut faz reaktanlarında yükseklik %35,9, hiponatremi %24,4, hipokalemi %21,8, hipokloremi %21,8, metabolik alkaloz %21,8, respi-

TABLO 2: Kistik fibrozisli hastaların tanı konulduğundaki büyüme durumları.

| Persentil | Vücut ağırlığı için hasta sayısı (%) | Boy için hasta sayısı (%) |
|---------------|--------------------------------------|---------------------------|
| <3 | 11 (14,1) | 12 (15,4) |
| 3-10 | 22 (28,2) | 13 (16,8) |
| 10-25 | 8 (10,3) | 14 (17,9) |
| 25-50 | 11 (14,1) | 10 (12,8) |
| 50-75 | 16 (20,5) | 14 (17,9) |
| 75-90 | 8 (10,2) | 11 (14,1) |
| >90 | 2 (2,6) | 4 (5,1) |
| Toplam | 78 (100) | 78 (100) |

TABLO 3: Ölen kistik fibrozisli olguların özellikleri.

| Olgular | Cinsiyet | Tanı yaşı | Ölüm yaşı | Klinik tablo | Ölüm nedeni |
|---------|----------|-----------|-----------|--|-----------------------------|
| Olgu 1 | Erkek | 6 ay | 19 ay | Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, | Pnömoni, solunum yetmezliği |
| Olgu 2 | Erkek | 4 ay | 23 ay | Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, kronik ishal | Solunum ve kalp yetmezliği |
| Olgu 3 | Kız | 12 gün | 2 ay | Mekonyum ileusu, intestinal perforasyon, PBS | İleus, sepsis |
| Olgu 4 | Erkek | 7 ay | 18 ay | Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, kolestaz | Pnömoni, solunum yetmezliği |

PBS: Pseudo-Barter sendromu.

ratuar asidoz %19,2, böbrek fonksiyonlarında bozukluk %19,2, hipertransaminazemi %12,8 ve kolestaz %7,8 oranında tespit edildi. Tanı konulan 78 KF hastasının 27 (%34,6) tanesinde ilk tanı ve takipte PBS geliştiği tespit edildi. PBS tanısıyla yatırılarak tedavi edilen hastalarda hipokloremik, hipokalemik, hiponatremik metabolik alkaloz tespit edildi. Tüm bu hastaların tedavi öncesinde idrar klorları düşük tespit edildi. KF'li hastaların laboratuvar bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Olgulardan 51 (%65,4) tanesinde tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (bronşiyolit ve/veya pnömoni) öyküsü vardı. Bu olguların yapılan tetkiklerinde KF'ye eşlik eden tablolar olarak yedi olguda gastroözofageal reflü, iki olguda immünglobülin A düşüklüğü, iki olguda respiratuar sinisial virus pozitifliği ve iki olguda adenovirüs

pozitifliği tespit edildi. Üfürüm duyulan 11 hastaya ekokardiyografi çekildi; dokuz olguda normal bulgular varken, iki olguda patent duktus arteriyozus, bir olguda da atriyal septal defekt tespit edildi. Hiçbir hastada ppd testi pozitif bulunmadı. Çekilen akciğer grafisinde 63 (%80,8) olguda patoloji izlenirken, en sık tespit edilen patoloji havalanma fazlalığı, peribronşiyal kalınlaşma ve interstisyel infiltrasyon şeklindeydi (Tablo 5). Hastaların tamamına abdominal ultrasonografi çekildi. Ultrasonografide 16 (%20,5) olguda karaciğerde grade-1 ekojenite artışı ve 11 (%14,1) olguda renal parankim ekosunda grade-1 artış izlendi.

Hastaların ilk tanısında ve takip sürecinde balgam kültürü 46 (%58,9) hastadan alındı. Balgam kültürü alınan hastaların %58,7'si KF takip ve tedavi merkezinde balgam kültürü alınan hastalar idi.

TABLO 4: Kistik fibrozisli olguların laboratuvar bulguları.

| Bulgular | Saptanan olgu sayısı/Çalışılan olgu sayısı | % |
|-----------------------------------|--|------|
| Anemi | 30/78 | 30,5 |
| Hipoalbuminemi | 28/78 | 35,9 |
| Akut faz reaktanlarında yükseklik | 28/78 | 35,9 |
| Hiponatremi | 28/78 | 35,9 |
| Hipokalemi | 27/78 | 34,6 |
| Hipokloremi | 27/78 | 34,6 |
| Metabolik alkaloz | 27/56 | 34,6 |
| Respiratuar asidoz | 15/56 | 26,8 |
| Böbrek fonksiyon testi bozukluğu | 15/78 | 19,2 |
| Transaminazlarda yükseklik | 10/78 | 12,8 |
| Kolestaz | 6/78 | 7,8 |

TABLO 5: Kistik fibrozisli hastaların akciğer grafi bulguları.

| Akciğer grafisi bulguları | Olgu sayısı | % |
|---|-------------|------|
| Havalanma fazlalığı | 16 | 20,5 |
| Peribronşiyal infiltrasyon | 12 | 15,4 |
| İntertisyel kalınlaşma | 9 | 11,5 |
| Havalanma fazlalığı ve peribronşiyal infiltrasyon | 5 | 6,4 |
| Havalanma fazlalığı ve interstisyel kalınlaşma | 5 | 6,4 |
| Alveoler infiltrasyon | 7 | 8,8 |
| Miks infiltrasyon | 4 | 5,1 |
| Atalektazi | 3 | 3,8 |
| Normal | 13 | 16,7 |
| Akciğer grafisi çekilmeyen | 4 | 5,1 |
| Toplam | 78 | 100 |

Balgam kültürü alınan olguların 17 (%21,8) tanesinde üreme oldu. Üreme olan balgam kültürü sonuçlarından 4 tanesi tanı anında alınan ve 13 tanesi de takipte alınan kültürlerdi. Takipte balgam kültürü pozitif tespit edilen bu 13 hasta, KF takip merkezinden hastanemize tedavi için tekrar yönlendirilen hastalardı. Balgam kültürü alınan 46 hastada üreyen mikroorganizmalar hastaların %10,3'ünde *P. aeruginosa*, %5,1'inde *S. aureus*, %2,6'sında *K. pneumonia*, %1,3'ünde *E. coli*, %1,3'ünde *H. influenzae* ve %1,3'ünde *S. maltophilia* şeklinde idi. İdrar kültürüne hastaların tamamında tanı konulduğu dönemde bakıldı ve 25 (%30,8) hastada pozitif bulundu. İlk tanı esnasında hastaların 43 (%55,1) tanesinden kan kültürü alındı ve 22 (28,2) tanesinde üreme tespit edildi (Tablo 6).

Olgulardan 36 (%46,2) tanesinde ilk tanı ve takip sürecinde δ F508, N1303K ve R347H mutasyonları çalışıldı. Mutasyon analizleri çalışılan hastalardan 8 (%10,3) tanesinde mutasyon pozitif tespit edildi. δ F508/ δ F508 mutasyonu üç olguda, δ F508/- mutasyonu dört olguda ve R347H/R347H mutasyonu bir olguda tespit edildi.

TARTIŞMA

KF en sık beyaz ırkta görülen, birçok sistemi etkileyen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Önceleri erken çocuklukta ölüme neden olurken, şimdi uygulanan modern tedaviler sayesinde hastalar, erişkin döneme kadar yaşayabilmektedir. Dünyada beyaz ırkta 1/2500-3500 sıklığında görülür.^{1,2}

KF'li hastalar sıklıkla erken çocukluk döneminde tanı almaktadır. Bunun yanında ağır akciğer bulguları ve pankreas yetmezliği göstermeyen hastaların daha geç dönemde, adolesan ve erişkin dönemde tanı aldıkları görülmektedir.^{1,3,9} Bebek servislerinde değişik klinik tablolarla yatırılarak izlenen hastalar çalışmaya alındığı için, tanı yaşı aralığı 0-24 ay arasında değişmekteydi ve olguların tanı yaşı ortalaması $9,2 \pm 3,4$ ay bulundu. Göçmen ve ark. %75 hastaya 0-1 yaşta, Kaya ve ark. %52 hastaya 0-5 yaşta tanı koyduklarını bildirmişlerdir.^{14,15}

KF'de anormal iyon transportu sonucunda terde sodyum ve klor artar. KF'li hastaların %98'inde terde klor yüksektir ve ter testi tanıda "altın standart"tır. Terde klor kantitatif pilokarpin iyontoforez testi (Gibson Cooke testi) ile ölçülür. Bu ölçümde klorun 40 mmol/L'nin altında bulunması negatif, 40-60 mmol/L arasında bulunması sınırdadır ve 60 mmol/L'nin üzerinde bulunması pozitif olarak ifade edilir. Macroduct kondüktivite yönteminde ise sınırlar 0-60, 60-90 ve 90 mmol/L üzeri olarak belirlenir. Ter testinde %12 yanlış negatiflik ve %15 yanlış pozitiflik söz konusudur.^{8,16,17} Bir olgu hariç hastaların tümünde terde klor düzeyi 60 mEq/L'nin üzerinde bulundu. Bir olguda iki kez tekrarlanan ter testi düzeyleri normal bulundu ve bu olguda tanı olası klinik tablolar yanında pozitif bulunan KF gen mutasyonu ile konuldu. Terde klor düzeyinin düşük olmasının KF tanısını ekarte etmeyeceği bildirilmektedir.^{8,17}

TABLO 6: Kistik fibrozisli olguların balgam ve idrar kültürü sonuçlarının dağılımı.

| Kültür sonuçları | Balgam kültürü (%) | İdrar kültürü (%) | Kan kültürü (%) |
|----------------------|--------------------|-------------------|-----------------|
| Üreme olan | 17 (21,8) | 25 (30,8) | 22 (28,2) |
| <i>P.aeruginosa</i> | 8 (10,3) | 1 (1,3) | 2 (2,6) |
| <i>S.aureus</i> | 4 (5,1) | 2 (2,6) | 2 (2,6) |
| <i>K.pneumonia</i> | 2 (2,6) | 9 (11,5) | 5 (6,4) |
| <i>E.coli</i> | 1 (1,3) | 13 (16,7) | 5 (6,4) |
| <i>H.influenzae</i> | 1 (1,3) | - | - |
| <i>S.maltophilia</i> | 1 (1,3) | - | - |
| <i>S.epidermidis</i> | - | - | 8 (10,3) |
| Üreme olmayan | 29 (37,1) | 53 (69,2) | 43 (55,1) |
| Kültür alınmayan | 32 (61,1) | - | 13 (%16,7) |
| Toplam | 78 (100) | 78 (100) | 78 (100) |

Hastalığın genetik özelliği nedeniyle olguların aile öyküleri araştırıldığında %52,6'sında anne baba arasında akraba evliliği, %12,8'inde KF düşündüren bulgularla kaybedilmiş kardeş öyküsü, %15,4'ünde KF'li kardeş ölüm öyküsü ve %7,7'sinde KF tanılı yaşayan kardeş tespit edildi. Ülkemizde akraba evliliği oranı %21-28 oranında değişmektedir. Güneydoğu Anadolu yöresinde yapılan bir KF çalışmasında akraba evliliği oranı %56,5 olarak bildirilmiştir.^{15,18} Hastaların çoğunluğunun Güneydoğu ve İç Anadolu'dan başvurduğu bu çalışmada da, anne-baba arası akrabalık oranı yüksek bulunmuştur.

KF'de en önemli ölüm nedeni ciddi solunum sıkıntısı ve kalp yetmezliğidir.^{19,20} Olgulardan %94,9'u yaşamını sürdürürken %5,1'i değişik nedenlerle kaybedildi. Üç olguda literatürle benzer şekilde ölüm nedeni solunum ve kalp yetmezliği iken, bir olgu takipte gelişen ileus ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

KF'de klinik; hastanın yaşına, taşıdığı genetik mutasyona, tutulan sistemlere ve eşlik eden komplikasyonlara göre değişkenlik göstermektedir. Yenidoğan döneminde mekonyum ileusu, uzamış sarılık, kolestaz, pozitif aile öyküsü ve yağda eriyen vitamin eksiklik bulguları görülebilir. Çocukluk döneminde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu, hışıltılı infant, bol-yagli-kötü kokulu gayta, batın distansiyonu, büyüme geriliği, rektal prolapsus, hipoproteinemi, ödem ve PBS görülebilir.²¹ KF'de en sık solunum sistemi ve gastrointestinal sistem tutulumuna ait klinik bulgular görülürken, morbidite ve mortalitenin asıl nedeni akciğer tutulumudur.^{1,3} Çalışmada ilk tanıdaki öykü ve fizik muayene bulguları ile değerlendirildiklerinde olguların %79,5'inin solunum sistemi bulgularıyla ve %42,3'ünün gastrointestinal sistem bulgularıyla başvurdukları görüldü. Sonuçlar literatür bilgileriyle benzerlik göstermekteydi.^{14,22,23}

KF'de akut ve kronik solunum yolu semptomları öksürük, hışıltı, takipne, tekrarlayan pnömoni ve bronşiyolitir. Öksürük önceleri enfeksiyonlarla ortaya çıkan ve sonra kalıcı olan en sık görülen pulmoner belirtidir. Hışıltı erken yaşta sık görülür. Akciğer hastalığının ilerlemesi mortalite ve morbiditeyi belirler.^{3,17} Akciğer hastalığı seyri genotipe

bağlı değildir. Morbidite ve mortalitenin ana sebebi, ilerleyici bronşektaziye ve sonuçta solunum yetmezliğine neden olan kronik bronkopulmoner enfeksiyon ve inflamasyonlardır. Akciğerlerde erken ağır enfeksiyon prognozu ağırlaştırır.^{8,21} Tekrarlayan pnömoni, atelektazi, bronşiektazi, bronşiyolit, tedaviye dirençli astım bulguları KF'li hastalarda sık rastlanan bulgular olmakla birlikte, en sık rastlanan semptom kronik öksürüktür.^{2,6,14,21} Literatürle uyumlu şekilde solunum sistemi semptomlarından en sık öksürük (%84,6) ve ikinci sıklıkta hışıltı (%58,8) tespit edildi.

Gastrointestinal sistem KF'de sıklıkla tutulmakta, ve etkilenen organlardaki bulguların ağırlık derecesine göre seyretmektedir. KF'li hastalarda diğer bir önemli patoloji ekzokrin pankreas fonksiyonları bozukluğuna bağlı yağlı, pis kokulu ve bol miktarda dışkılamadır.^{11,23,24} Gastrointestinal semptomlardan en sık ishal (%46,2) tespit edildi. Pankreas yetmezliğinin pankreas fonksiyon testleri ile değerlendirilmesi mümkün olmadı. Yaşla birlikte sıklığı artan ve infantlarda prevalansı %20 civarında olan gastroözofajial reflü çalışmamızda %9 oranında bulundu.

KF'li hastalarda karaciğer tutulumu süt çocuklarında %10 civarında görülmektedir.²⁵ Prevalans yaşla birlikte artış göstermektedir ve genel olarak %18-37 arasındadır. Safra yollarında başlayan karaciğer hasarı progressif olarak periportal fibrozis, köprü fibrozisi ve fokal biliyer siroza ilerler. KF ile ilişkili karaciğer hastalığında asemptomatik transferaz yüksekliğinden, karaciğer yetmezliğine kadar değişen farklı klinik bulgular görülür.^{26,27} Bu çalışmada kolestaz %7,8, uzamış sarılık %10,3, hipoalbuminemi %10,3 hepatomegali %7,8 ve hipertransaminazemi %12,8 oranında tespit edildi.

Mekonyum ileusu KF'nin en erken klinik bulgusudur ve %10-20 oranında görülür. Yenidoğanda ilk 24-48 saatte mekonyum çıkışının olmaması, karın şişliği ve safralı kusma ile karakterizedir. Yapışkan ve koyulaşmış mekonyuma bağlı olarak distal ince barsakta tıkanma ve proksimalde genişleme olur. Abdominal direkt grafide sağ alt kadranda köpüksü görünüm ve kontrastlı grafilerde mikrokolon görünümü vardır. Lavman uygulaması tanı ve

tedavide yararlı olmasına karşılık, başarısızlık durumunda cerrahi tedavi uygulanır.^{3,8,28,29} Üç olguya mekonyum ileusu ve iki olguya intestinal perforasyon nedeniyle yenidoğan döneminde tanı konuldu. İntestinal perforasyonlu bir olgu operasyon sonrası ileus ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

Tanı aldıkları zaman KF'li hastaların büyük çoğunluğunda malnütrisyon vardır. KF'li hastalarda malnütrisyon oranı %52-73 arasında bildirilmiştir.^{2,3,14,23} Son gelişmelere rağmen hastaların yaklaşık %15'inin yaşa göre ağırlıkları 5 persentil altında bulunmaktadır.^{30,31} Malabsorbsiyon, artmış enerji tüketimi, yetersiz enerji alımı, karaciğer hastalığı ve sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları malnütrisyonun önemli nedenleri arasındadır.^{23,32} Çalışmada beslenme güclüğü %56,4 ve kilo alamama %46,2 oranında hastaneye başvuru nedeni olarak belirlendi. Olguların yaşa göre vücut ağırlığı değerlendirildiğinde, %42,3 oranında malnütrisyon tespit edildi.

PBS, hiponatremik, hipokalemik, hipokloremik metabolik alkaloz ile karakterize, idrarda tuz atılımının azaldığı ve böbrek tübül fonksiyonlarının normal olduğu bir tablodur.³³ KF, siklik kusma, pilor stenozu, sürekli gastrik drenaj, diüretik kullanımı, klor kaybettiren diyare, klor eksik formula, posthiperkapni ve uygunsuz laksatif kullanımı PBS'ye sebep olabilmektedir.^{33,34} PBS'de su ve tuz kaybının sonucu olarak ortaya çıkan sekonder hiperaldosteronizm biyokimyasal bulgulardan sorumludur.^{34,35} PBS sıklığı %16,5-%32,4 oranında bildirilmiştir.³³⁻³⁵ Çalışmada tanı konulan 78 KF hastasında ilk tanı esnasında 12 ve takipte 15 hastada olmak üzere, toplam 27 (%34,6) hastada PBS tespit edildi. Olgulardan %28,2'sinde dehidratasyon bulguları PBS ile birlikte belirlendi. Ortalama PBS gelişme sıklığı ve PBS gelişen hastaların serum değerleri literatürle benzer bulundu.

KF'de yaşla birlikte sıklığı artan ve küçük yaşlarda nadir görülen komplikasyonlardan olan pulmoner hipertansiyon, pnömotoraks, rektal prolapsus, diyabet ve parsiyel intestinal obstrüksiyon komplikasyonları olgularımızda tespit edilmedi.^{3,19,36}

KF'de hipoalbüminemi karaciğer tutulumuna, pankreas etkilenmesi sonucu malabsorbsiyona ve malnütrisyonu bağlı gelişebilir. İlk başvuruda hi-

poalbüminemi %4-50 oranında bulunmuş ve hipoalbümineminin ciddi solunum sistemi semptomları ile korele olduğu bildirilmiştir.^{23,24,37} Çalışmada ilk başvuruda %35,9 oranında hipoalbüminemi tespit edildi.

KF'de anemi etiyojisinde yetersiz beslenme, kronik inflamasyon, malabsorbsiyon ve pankreas enzim tedavisi başlandıktan sonra demir emiliminin bozulması rol oynamaktadır. Pankreatik enzim tedavisine bağlı değişen duodenal pH demir emilimini bozmakta, ve bu nedenle pankreas enzimi kullanan hastaların anemi yönünden yakından izlenilmesi önerilmektedir. KF'de anemi pediatrik hastalarda %33 iken, erişkin hastalarda %67'ye kadar yükselmektedir.³⁸ Çalışmada başvuru esnasındaki laboratuvar incelemelerinde literatürle benzer şekilde anemi %35,9 oranında tespit edildi.

Solunum sistemi bulguları olan hastalarda çekilen akciğer grafilerinde en sık tespit edilen bulgu havalanma fazlalığı ve peribronşiyal kalınlaşmadır.^{21,39,40} Göçmen ve ark. havalanma fazlalığını %73, Kaya ve ark. ise %56 oranında, en sık akciğer bulgusu olarak tespit etmişlerdir.^{14,15} Çalışmaya dahil edilen hastaların çekilen akciğer grafilerinde %80,8 olguda patoloji izlenirken, en sık tespit edilen patoloji literatürle uyumlu şekilde havalanma fazlalığı, peribronşiyal kalınlaşma ve interstisyel infiltrasyon idi. Havalanma fazlalığı %33,3, pnömonik konsolidasyon %29,3 ve atalektazi %3,8 oranında tespit edilirken, bronşektazi tespit edilmedi.

KF'de prognozu etkileyen ve en sık görülen patojen *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bu mikroorganizma ile kolonizasyon bir yaşında %20 iken erişkin yaşta %80-90'lara çıkmakta, ve önemli bir sorun oluşturmaktadır.^{3,41,42} Amerika'da *P. aeruginosa* ile kronik enfekte olanlarda ortalama yaşam süresi 28 yıl, olmayanlarda 39 yıl bulunmuştur.²⁰ KF'de KFTR protein, *P. aeruginosa* için spesifik reseptör görevi yapar. Ayrıca membran glikolizasyonundaki artış nedeniyle *P. aeruginosa*'nın solunum yolu epiteline adheransı artmıştır. *P. aeruginosa*, antibiyotiklerin penetrasyonunu azalttığı, kemotaksisi ve fagositozu önlediği için eradikasyonu zordur.⁴³ KF'li bebeklerde ilk üretilen mikroorganizma *Staphylococcus aureus*'tur. Diğer tespit edilen bakteriler ise, *He-*

mophilus influenzae, *Burkholderia cepacia*, *Alcaligenes xylosoxidans* ve *Stenotrophomonas maltophilia*'dır.^{29,41} Çalışmada ilk tanı ve takipte 46 (%58,9) hastadan balgam kültürü alındı ve 17 (%21,8) hastada balgam kültüründe üreme tespit edildi. En çok üreyen mikroorganizma *P. aeruginosa* idi (%10,3). KF takip merkezinde alınan balgam kültürlerinde *P. aeruginosa* tespit edilen ve eşlik eden pnömoni bulguları nedeniyle hastanemize yönlendirilen hastalarda tedavi sürecinin uzadığı ve kronik solunum yolu inflamasyonu bulgularınının diğer hastalara oranla daha ağır seyrettiği gözlemlendi.

Böbreklerde KFTR proteini bol miktarda olmasına rağmen, renal hastalık relatif olarak nadir görülmektedir. KF'de kullanılan nefrotoksik ilaçların kullanımı da renal hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Son dönemlerde artan oranlarda bildirilen nefrokalsinozis ve koinsidental üriner yol enfeksiyonlarının yanında, glomerulonefrit ve amiloidoz da bildirilen komplikasyonlardır. Akciğer transplantasyonu sonrasında renal histopatolojik lezyonlarda artış bildirilmiştir.⁴⁴ İdrar kültürüne hastaların tamamında ilk tanı esnasında bakıldı ve %30,8 hastada pozitif bulundu. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk %19,2 ve ultrasonografide renal parankim ekosunda grade-1 artış %14,1 oranında tespit edildi.

Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde δ F508 mutasyonu %70-80 oranında, sık görülmektedir.^{16,17,29,45} Ülkemizde ve Avrupa'da yaşayan Türk hastalarda δ F508 mutasyonu düşük orandadır.^{10,14,22,46} Ülkemizde sık görülen mutasyonlardan δ F508, N1303K ve R347H mutasyonları ilk tanı ve takip sürecinde 36 (%46,2) olguda çalışıldı ve %10,3 pozitif bulundu. Homozigot δ F508 mutasyonu üç olguda, heterozigot δ F508 mutasyonu dört olguda ve homozigot R347H mutasyonu bir olguda tespit edildi.

Prenatal olarak genetik informasyonu olan ailelerde gebeliğin 8-12 haftalarında alınan koryonik villus örneklerinde mutasyon çalışılarak, tanı konulabilir. Prenatal DNA araştırılan her hastada prenatal ter testi yapılmalıdır.⁴⁷ Ülkemizde prenatal tanı kısıtlı sayıda merkezde yapılabilmekte, gerekirse örnekler yurt dışına gönderilmektedir. Bir

toplum için bir hastalığa ait mutasyonların bilinmesi yenidoğan ve toplum taramalarında da önem arz etmektedir. KF için "immün reaktif tripsin" ile yapılan yenidoğan taramalarına karşılık, mutasyonunun sık görüldüğü ülkelerde δ F508 mutasyonunu tespit edecek kitlerle taramalar geliştirilmiştir.⁴⁸ Tanı konulan hastaların aileleri genetik danışma için ilgili merkezlere yönlendirildi.

KF'de bronkodilatörler, bronş hiperreaktivitesi varlığında kısa ve uzun vadede faydalıdır.^{2,3,23,29} Öncesinde bronkodilatör verilmesi ile uygulanan hipertonic salin inhalasyonu KF'de etkin, güvenli ve ucuz bir tedavi yöntemidir.^{2,29,49} Çalışmada KF'li hastalardan akut alt solunum yolu enfeksiyonu ile başvuranlara ampirik antibiyotik tedavisi, hidrasyon ve oksijenizasyon; balgam ve idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaya uygun antibiyotik tedavisi; hışıltısı olanlara %3'lük sodyum klorür, inhale salbutamol ve budesonid; gastrontestinal sistem bulguları olanlara pankreatik enzim; PBS olanlara dehidratasyon ve elektrolit düzeyleri göz önünde bulundurularak 1/3-1/2 miks mayi başlandı. Ayrıca multivitamin desteği, yüksek kalorili diyet ve göğüs fizyoterapisi uygulandı.

SONUÇ

Bu çalışmada ülkemizdeki KF'li hastaların özelliklerine katkıda bulunması amacıyla Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde KF tanısı konulan 78 bebek hasta klinik ve laboratuvar özellikleri ile sunuldu.

KF hastaları en sık solunum sistemi ve gastrointestinal sistem bulguları ile başvurmaktadır. Solunum sistemi semptomlarından en çok öksürük, gastrointestinal semptomlardan en çok ishal görülmektedir. Karaciğer tutulumu erken yaşta sık görülmemekte veya fark edilememektedir. Renal tutulum nadir görülürken, üçte bir olguda eşlik eden idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir.

Ülkemizde akraba evliliği oranınının yüksek olması da göz önünde bulundurularak, anne-baba arası akrabalığın olması, benzer yakınmaları olan yaşayan veya ölen kardeş olması KF hastalığının düşünülmesini destekleyici bulgulardandır.

Yenidoğan döneminde mekonyum ileusu, uzamış sarılık, kolestaz, pozitif aile öyküsü, olan hastalarda; çocukluk döneminde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu, hışıltılı infant, bol-yağlı-kötü kokulu gaita, büyüme geriliği, rektal prolapsus, hi-poalbüminemi, ödem, PBS olan hastalarda, KF düşünülmesi gerekli bir hastalıktır.

KF hastalarında malnütrisyon oranı yüksektir. KF'li bebeklerde PBS sık görülen bulgulardandır. Solunum sistemi bulguları olan hastalarda çekilen akciğer grafilerinde en sık tespit edilen bulgu havalanma fazlalığı ve peribronşiyal kalınlaşmadır. Anemi üçte bir oranında görülmektedir. KF'de en önemli ölüm nedeni ciddi solunum ve kalp yetmezliğidir.

Balgam kültürlerinde en sık görülen patojen *Pseudomonas aeruginosa*'dır ve kolonizasyonu önemli sorun oluşturmaktadır. Ülkemizde en sık tespit edilen mutasyon $\delta F508$ mutasyonudur.

KF'li hastalar değişik klinik tablolarla başvuru olabilirler. Sıklıkla solunum sistemi ve gastrointestinal sisteme ait klinik bulgular ile başvuran KF hastalarında tanı erkenden konulmalı ve bu hastalar gecikmeden "Kistik Fibrozis Takip Merkezleri"ne yönlendirilmelidir.

Teşekkür

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Kistik Fibrozis Merkezi'ne hastaların tanısına yönelik testleri uygulamaları için teşekkürlerimizi sunuyoruz.

KAYNAKLAR

- Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Gedder DM, eds. Cystic fibrosis. 1st ed. London: Chapman & Hall Medical; 1995. p.1-13.
- Karakoç F, Karadağ B, Erdoğan T, Kut A, Dağlı E. [Clinical findings and treatment modalities in cystic fibrosis patients]. Turk Arch Ped 2002;37(1):19-24.
- Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. Lancet 2003;361(9358):681-9.
- Bear CE, Li CH, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjeesingh M, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Cell 1992;68(4):809-18.
- Modiano G, Bombieri C, Ciminelli BM, Belpinati F, Giorgi S, Georges Md, et al. A large-scale study of the random variability of a coding sequence: a study on the CFTR gene. Eur J Hum Genet 2005;13(2):184-92.
- Özçelik U. [Pathogenesis of cystic fibrosis lung disease]. Turkish Pediatric Journal 2004; 47(3):299-302.
- Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell 1993;73(7):1251-4.
- Shy R, Kamat D. Diagnosis: cystic fibrosis. Clin Pediatr (Phila) 2007;46(3):285-9.
- Gan KH, Heijerman HG, Bakker W. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1994;330(12):865-6; author reply 866-7.
- Tuğ E, Tuğ T. [Cystic fibrosis and molecular-genetic approaches]. Turkish Thoracic Journal 2003;4(2):198-204.
- Bundak R, Neyzi O. [Development and growth disorders]. Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatiri, Cilt 1. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p.85-99.
- Coşkun T, Özpal İ. [Protein-energy malnutrition]. Katkı Pediatiri Dergisi 1986;7:137-43.
- Greenbaum LA. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Kliegman RM, ed. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. New York: WB Saunders; 2011.p.212-21.
- Göçmen A, Özçelik U, Kiper N, Erdem H. [Clinical and laboratory findings of cystic fibrosis in 104 patients]. Turkish Pediatric Journal 1995;38(3):21-3.
- Kaya A, Derman O, Yaramış A, Kırbaş G, Haspolat K. [Clinical and laboratory findings of cystic fibrosis in 23 patients in the southeastern part of Turkey]. Turkish Pediatric Journal 2000;43(4):345-51.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr 1998;132(4):589-95.
- Kabra SK, Kabra M, Shastri S, Lodha R. Diagnosing and managing cystic fibrosis in the developing world. Paediatr Respir Rev 2006;7(Suppl 1):S147-50.
- Tunçbilek E, Ulusoy M. Consanguinity in Turkey in 1988. Nüfusbilim Derg 1989;11(2): 35-46.
- Ramalle-Gomara E, Perucha M, González MA, Quiñones C, Andrés J, Posada M. Cystic fibrosis mortality trends in Spain among infants and young children: 1981-2004. Eur J Epidemiol 2008;23(8):523-9.
- Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. Am J Epidemiol 2004;159(6):537-46.
- Tiddens HA, de Jong PA. Imaging and clinical trials in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc 2007;4(4):343-6.
- Arslan D, Kendirci M, Poyrazoğlu MH, Hasanoğlu A. [Clinical and laboratory findings of 24 cystic fibrosis patients]. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2000;9(3):141-4.
- Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2006;41(1):35-49.
- Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient. Radiographics 2006;26(3):679-90.
- Shapira R, Hadzic N, Francavilla R, Koukulis G, Price JF, Mieli-Vergani G. Retrospective review of cystic fibrosis presenting as infantile liver disease. Arch Dis Child 1999;81(2):125-8.
- Littlewood JM. Cystic fibrosis: gastrointestinal complications. Br Med Bull 1992;48(4):847-59.
- Flora KD, Benner KG. Liver disease in cystic fibrosis. Clin Liver Dis 1998;2(1):51-61.

28. Rescorla FJ, Grosfeld JL. Contemporary management of meconium ileus. *World J Surg* 1993;17(3):318-25.
29. Maclusky I, Levison H. Cystic fibrosis. In: Chernickv, Kendig EL, eds. *Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p.692-730.
30. Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007;28(2):319-30.
31. Bines JE, Israel EJ. Hypoproteinemia, anemia, and failure to thrive in an infant. *Gastroenterology* 1991;101(3):848-56.
32. Duggan MB, Gilbert K. An experimental estimate of the maintenance energy requirement in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr* 1996;50(4):251-4.
33. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Kocova S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int* 2002;44(3):289-92.
34. Yalçın E, Kiper N, Dođru D, Özçelik U, Aslan AT. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. *Ann Trop Paediatr* 2005; 25(2):119-24.
35. Öztürk Y, Soyulu OB, Arslan N. Prevalence and clinical features of cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26(2):155.
36. Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care* 2006;29(12): 2660-3.
37. Abman SH, Accurso FJ, Sokol RJ. Hypoalbuminemia in young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1990;116(5):840-1.
38. Reid DW, Withers NJ, Francis L, Wilson JW, Kotsimpos TC. Iron deficiency in cystic fibrosis: relationship to lung disease severity and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Chest* 2002;121(1):48-54.
39. Robinson TE. Imaging of the chest in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007;28(2):405-21.
40. Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery DM, Colin AA. Chest radiographs for outcome assessment in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(4):302-5.
41. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Sliker MG, Terheggen-Lagro SW, Teding van Berkhout F, Kimpen JL, et al. Diagnostic value of serological tests against *Pseudomonas aeruginosa* in a large cystic fibrosis population. *Thorax* 2006;61(8):689-93.
42. Murray TS, Egan M, Kazmierczak BI. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(1):83-8.
43. Currie AJ, Speert DP, Davidson DJ. *Pseudomonas aeruginosa*: role in the pathogenesis of the CF lung lesion. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24(6):671-80.
44. Stephens SE, Rigden SP. Cystic fibrosis and renal disease. *Paediatr Respir Rev* 2002;3(2):135-8.
45. Zabner J, Scheetz TE, Almbrazi HG, Casavant TL, Huang J, Keshavjee S, et al. CFTR DeltaF508 mutation has minimal effect on the gene expression profile of differentiated human airway epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289(4):L545-53.
46. Hundrieser J, Bremer S, Peinemann F, Stuhmann M, Hoffknecht N, Wulf B, et al. Frequency of the F508 deletion in the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients. *Hum Genet* 1990;85(4):409-10.
47. Özçelik U, Kiper N, Göçmen A. [Prenatal diagnosis of respiratory diseases]. *Beksac MS*, editör. *Fetal Tıp Prenatal Tanı*. 1. Baskı. Ankara: Medical Network; 1995. p.182-3.
48. Lane B, Harris R, Harris H. Neonatal screening for cystic fibrosis. Early diagnosis allows option of prenatal diagnosis in subsequent pregnancies. *BMJ* 1998;317(7155):411.
49. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al.; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354(3):229-40.