

Hastaneye Başvuran Malnutrisyonu ve/veya Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Kistik Fibrozis Sıklığı Araştırılması

The Evaluation of Cystic Fibrosis Frequency in Children with Malnutrition and/or Recurrent Pulmonary Infection

Yaşar Cesur, Murat Doğan, Sevil Arıyucu, Erdal Peker, Mesut Okur, Sinan Akbayram, Şekibe Zehra Doğan

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Van

Özet

Kistik fibroz (KF), transmembran ileti regülasyonu genindeki mutasyon sonucu oluşur ve otozomal resesif kalıtım gösteren beyaz ırkın en sık rastlanan ölümcül hastalığıdır. Hastalığın sıklığı beyaz ırkta 1/2500-1/3500, Afrika kökenli Amerikalılarda 1/1700 civarındadır. KF'nin ülkemizdeki sıklığı ise bilinmemektedir. Bu çalışmada, hastaneye başvuran tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve/veya malnutrisyonu olan çocuklarda Kistik fibrozis sıklığının bulunması amaçlanmıştır. Çalışmaya Şubat 2007 ile Ocak 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvuran tekrarlayan akciğer ve/veya malnutrisyonu olan vakalar alındı. Vakalarda kistik fibrozis tanısı, kistik fibrozis kliniği ile uyumlu bulgulara sahip olma, diğer hastalıkların dışlanması ve ter testi pozitifliği esaslarına göre kondu. Çalışmaya 491 çocuk vaka alındı. Vakaların yaşları minimum 2, maksimum 216 ay olup ortalama $26,1 \pm 35,01$ ay idi. Vakaların 335 (%68.3)'si erkek, 156 (%31.7)'ü kız idi. Çalışmaya alınan vakalar ter testi sonucuna göre değerlendirildiğinde pozitif ter testi vaka sayısı 35 (%7.1) idi. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan çocuklarda KF sıklığı %5.3, malnutrisyonu olanlarda %8.8, malnutrisyonu ve/veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan çocuklarda ise %7.1 (%95 Confidence interval 3.9 -9.2) olarak bulundu. Bu çalışma ile biz hastaneye başvuran malnutrisyon ve/veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan olgularda Kistik Fibrozis tanısının erken konulması ve geç komplikasyonlarının önlenmesi için mutlaka akılda tutulması gerektiğini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: Malnutrisyon, kistik fibrozis, enfeksiyon

Abstract

Cystic fibrosis (CF) which is occurred by mutations in the gene regulation of transmembrane message shows autosomal recessive inheritance. It is also the most common fatal diseases in white race. The frequency of disease is estimated as 1/2500-1/3500 in white race, 1/1700 in African Americans. But the frequency of CF is not known for our countries. In this study, the frequency of disease was tried to find in children with malnutrition and/or recurrent pulmonary infections who admitted to hospital. This prospective study was conducted between February 2007 and January 2010 and children with malnutrition and/or recurrent pulmonary infections were enrolled the study. The diagnosis CF was made by using positive sweat test and appropriate clinical findings and rule out of other diseases which also caused recurrent pulmonary infections or malnutrition. A total of 491 children were enrolled the study. The mean age of children was $26,1 \pm 35,01$ months with the range of 2-216 months. Of all children, 335 (68.3%) were male and 156 (31.7%) were female. Positive sweat test was found in 35 (7.1 %) children. The frequency of CF was found to be 5.3 % in children with malnutrition and 8.8 % in children with recurrent pulmonary infections. Finally we emphasized one more times that CF should be keep in mind in children with malnutrition and/or recurrent pulmonary infections due to its early diagnosis and prevention of late complications.

Key words: Malnutrition, Cystic fibrosis, infection

GİRİŞ

Kistik fibroz (KF), transmembran ileti regülasyonu (KFTR) genindeki mutasyon sonucu oluşur ve otozomal resesif kalıtım gösteren beyaz ırkın en sık rastlanan ölümcül hastalığıdır. KF'ye yol açan 1000'den fazla tanımlanmış mutasyon mevcuttur. Hastalığın sıklığı beyaz ırkta 1/2500-1/3500, Afrika kökenli Amerikalılarda 1/1700 civarındadır(1). KF'nin ülkemizdeki sıklığı ise bilinmemektedir. Hastaların ortalama yaşam süresi 1940-1950'li yıllarda yaklaşık 5 yıl iken, yeni tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla yaşam süresi 31 yaşa

kadar uzamıştır (2). Hastalar çoğunlukla tekrarlayan veya düzelmeyen akciğer enfeksiyonu, kronik oksürük, tekrarlayan bronşit atakları ve malnutrisyon tabloları ile getirilmektedir. Bu çalışmada, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerine başvuran tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve malnutrisyonu olan çocuklarda Kistik fibrozis sıklığının bulunması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat 2007 ile Ocak 2010 tarihleri arasında

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerine başvuran tekrarlayan akciğer ve/veya malnutrisyonu olan vakalar alındı. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan vakalardan immün yetersizliği tespit edilenler veya tüberküloz tanısı konanlar veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonu etiolojisinde bulunabilecek herhangi bir hastalığı olanlar (konjenital kalp hastalığı, immün yetersizlik, trakeoözafagial fistül, gastroözafagial reflü olanlar) çalışma dışı bırakıldı. Vakalarda kistik fibrozis tanısı, kistik fibrozis kliniği ile uyumlu bulgulara sahip olma, diğer hastalıkların dışlanması ve ter testi pozitifliği esaslarına göre kondu.

Ter Testi İncelemesi: Ter testi, Sherwood Model 926S MKII kloride analizör cihazı kullanılarak yapıldı.

Cihazın Ayırıcıları: Standart solüsyon, Sodyum Klorid Kombine Asit buffer solüsyonu, Asetik Asit ve Nitrik Asit Silver Elektrotların Cilasası

Prensibi: Ter bezlerinin uyarılması, terin toplanması ve ter içindeki nicel klorid iyonunun analizini kapsamaktadır.

İodophoresis esnasında kullanılan İlaçlar: Pilokarpin nitrat, Magnezyum Sulfat, Distile Su

Ter testi için kullanılan ayırıcılar ter testi yapılıncaya kadar ışıktan korundu ve kahverengi şişe içerisinde +4C derecede saklandı. Ter, sağ ön koldan toplandı. İyonforetic uyarı, ön kola veya yenidoğan yaş grubunda bacağa uygulandı. Uyarılacak yerde her hangi bir lezyon, yara, yanık, kızarıklık, egzama, kırık, çatlak olmamasına dikkat edildi. Bu durumlarda diğer koldan veya bacadan yapıldı. 100 mg'dan az ter toplandığı takdirde yalnızca pozitiflik veya negatiflik oranı fazla olabileceğinden ter testi tekrarlandı.

Sonucun Yorumlanması: Ter testi sonucunda çıkan sonuç;

40 mmol/L den az ise : Negatif yani hasta değil

40-60 mmol/L arasında ise; Şüpheli pozitif

60 mmol/L den fazla ise: Sonuç pozitif, yani kistik fibrozis ile uyumlu olarak yorumlandı.

BULGULAR

Çalışmaya ocak 2010 tarihi itibari ile 491 çocuk vaka alındı. Vakaların yaşları minimum 2, maksimum 216 ay olup ortalama 26,1±35.01 ay idi. Vakaların 335 (%68.3)'si erkek, 156 (%31.7)'ü kız idi. Ter testi yapılan vakaların 343 (%69.8)'ünde sık pnömoni atağı, 260 (%52.9)'ünde sık ishal hikayesi var iken tekrarlayan sinüzit hikayesi sadece 10 (%2) vakada vardı. Ayrıca kronik karaciğer hastalığı 16 (%3.2) vakada, abdominal distansiyon 163 (%33.1) vakada, yağlı dışkılama 125 (%25.4) vakada, mekonyum ileusu 21 (%4.2) vakada mevcuttu. Tüm vakaların sadece 205 (%41.5)'ünde anne-baba arasında akrabalığı var iken ailede benzer hastalık öyküsü 44 (%31) vakada ve benzer hastalık nedeni ile olan kardeş ölüm hikayesi ise 107 (%21.8) vakada mevcuttu. Vakaların vücut ağırlıkları standart deviasyon skorları -1.9±1.5 ((-4)-(+1.5) SDS) olup boy standart deviasyon skorları ise ortalama -1.7±1.4 SDS idi. Karaciğer enzim düzeyinde yükseklik 16 (%3.2) vakada, hipoglisemi sınırı 50 mg/dl olarak kabul edilecek olursa sadece iki (%2.4) vakada hipoglisemi mevcuttu. Vakaların 11 (%13.1)'inde hiponatremi, 14 (%16.1)'inde hipotasemi, 7 (%8.3)'ünde hiperpotasemi, 12 (%14.2)'sinde hipokloremi, 8 (%9.9)'unda hipokalsemi, 1 (%1.2)'sinde hiperkalsemi, 21 (%25.6)'sında hipoalbuminemi

vardı.

Çalışmaya alınan vakalar ter testi sonucuna göre değerlendirildiğinde;

Pozitif ter testi vaka sayısı: 35 (%7.1)

Negatif ter testi vaka sayısı: 379 (%77)

Şüpheli ter testi vaka sayısı: 48 (%10) idi.

Çalışmaya alınan ter testi pozitifliği bulunan vakalar ile ter testi negatif olan vakalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, pnömoni atak sıklığı, ishal atak sayısı, serum elektrolitleri, AST, ALT düzeyleri, serum albümini, serum kan glikoz düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (P>0.05). Ter testi negatif olan vakalar ile şüpheli olan vakalar karşılaştırıldığında ise abdominal distansiyon ve yağlı dışkılama parametreleri açısından şüpheli vakalar lehine istatistiksel olarak anlamlı pozitiflik mevcuttu (P<0.05). Ter testi pozitif vakalar değerlendirildiğinde vakaların 20 (%57) de tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, 23 (%65) vakada malnutrisyon ve/veya ishal, 4 (%11.4) vakada kronik karaciğer hastalığı, abdominal distansiyon 16 (%45.7) vakada, yağlı dışkılama 10 (%39) vakada mevcuttu. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan çocuklarda KF sıklığı %5.3, malnutrisyonu olanlarda %8.8, malnutrisyonu ve/veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan çocuklarda ise %7.1 (%95 Confidence interval 3.9 -9.2) olarak bulundu. Çalışmanın yapıldığı dönemde hastanemize başvuran çocuk hasta sayısı 20.000 olduğu düşünülürse çalışmamızda yöremizde kistik fibrozis insidansı 7/4000 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

KF'li hastalarda akciğer, pankreas, barsaklar ve hepatobiliyer sistem gibi değişik organ sistemlerini ilgilendiren semptomlar mevcuttur. Bu organ tutulumlarındaki ortak özellik, su ve elektrolit transportundaki değişiklikler sonucu sekresyonların dehidrate olmasıdır. Kistik fibrozisli hastaların çoğuna bebeklik ya da çocukluk çağında tanı konulabilir, ancak bazılarının tanısı erişkin döneme kadar gözden kaçabilir. Kistik fibrozisli erkeklerin %98'inden fazlası infertildir ve hastalıklı kadınlarda da fertilitate azalır. Ciddi oligo ve azospermili infertil erkeklerde saptanan genetik anormallikler içerisinde CFTR gen mutasyonlarının da olduğu bildirilmiştir (3-5). Laboratuvar testleri, olası bir kistik fibrozis tanısını dışlayamaz. Ektrin ter bezi fonksiyonundaki Na ve Cl iyon emilim anormallığı, kistik fibrozis için yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlarına rağmen, halen tanımlayıcı bir test (ter testi) olarak kabul edilmektedir (6,7). Kistik fibrozis hastalarının terinde Cl konsantrasyonu 70-80 mEq/L ve Na konsantrasyonu ise 45-65 mEq/L'yi geçer (normal değerler Cl için 40 mEq/L ve Na için 50 mEq/L'dir) (8). Terde elektrolit değerleri sürrenal yetersizlik, glikojen depo hastalıkları, nefrojen diabetes insipidus, glikojen 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi durumlarda da yüksek bulunabilir. Klinik bulguları ile kistik fibrozisten ayırıcı tanıları yapılabilir. Terde elektrolit içeriğindeki artışa rağmen, ter kanalından elektrolitlerin yetersiz reabsorpsiyonu söz konusudur. Elektrolit kaybı özellikle küçük çocuklarda önemli tuz kaybına yol açabilir (9). Ter elektrolitleri en güvenilir şekilde pilokarpin iyontoforezi yöntemiyle ölçülür (10). Çalışmamızda pilokarpin iyontoferez

yöntemi kullanılmış olup, terdeki klor konsantrasyonu 60 mmol/L (60 mEq/L) den fazla ise sonuç pozitif, yani kistik fibrozis ile uyumlu olarak yorumlandı

Önde gelen klinik belirtiler kronik obstrüktif akciğer hastalığına ait bulgular (hemen bütün vakalarda değişik derecelerde bulunur) ve pankreatik yetersizliktir (hastaların %80-90'ında mevcuttur) (3). Ölümün en yaygın sebebi, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlardır (7,11,12). Hastaların balgamından izole edilen ve kistik fibrozis için klinik önem taşıyan mikroorganizmaların bulunması (Pseudomonas aeruginosa'nın mukoid formu gibi) ya da obstrüktif pulmoner hastalık varlığı ile birlikte infertil erkek, erişkin dönemde öncelikle tanısı konulmamış kistik fibrozisi düşündürmelidir (7). Enfeksiyon yaşamın 6. haftası kadar erken dönemde başlayabilir veya klinik tanısı akciğer hasarı oluncaya (erişkin yaşlarda) kadar gecikebilir (13). Pulmoner enfeksiyon, bronşektazi, atelektazi, tedaviye dirençli astım ve öksürük başvuru en sık rastlanan klinik tablolarıdır. Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan hastaların %68.3'si öksürük, hırıltı, hışıltı gibi solunum semptomlarıyla başvururken, ter testi pozitifliği olan vakaların %57'de tekrarlayan akciğer enfeksiyonu mevcuttu. Benzer şekilde Göçmen ve arkadaşları ile Kaya ve arkadaşlarının çalışmalarında da sırasıyla hastaların %87'si ve %57'si tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarını içeren solunum sistemi semptomlarıyla başvurmuştur (14,15). KF'li hastalarda havayolu sekresyonlarındaki değişiklikler çeşitli mikroorganizmaların bu hastalardaki enfeksiyonunu kolaylaştırır. Ayrıca bu hastalarda gelişen inflamatuvar yanıt enfeksiyonla birlikte havayolu sekresyonundaki değişiklikleri daha da olumsuz etkiler. Sonuç olarak KF'li hastalarda enfeksiyon, koyu sekresyon ve inflamasyon; ilerleyici havayolu harabiyetine, bronşektazi ve solunum yetersizliğiyle hastaların kaybedilmesine neden olur (16,17). Solunum sistemi tedavisinde ana prensipler; enfeksiyonların uygun antimikrobiyal ajanlarla tedavisini, havayolu klirensinin artırılmasını, havayolu obstrüksiyonunu geciktirmek amacıyla konağın inflamatuvar yanıtının anti-inflamatuvar ilaçlarla tedavisini içermektedir (18). KF'li hastalarda havayollarında en sık rastlanan mikroorganizmalar; %60.9 Psödomonas aeruginosa, %40.7 Stafilokokkus aureus, %15.4 Hemofilus İnfluenza ve %5.1 ile Stenotrophomonas (Pseudomonas) maltophilia'dır. Geniş spektrumlu antipseudomonal antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması KF'li hastalarda yaşam süresinin artmasında en önemli faktörlerden biri olmuştur (19). Antibiyotik tedavisi oral ya da intavenöz olmak üzere çeşitli şekillerde uygulanabilir. Pseudomonas kolonizasyonu olan hastalarda profilaktik amaçla inhale antibiyotiklerin kullanımının hastalarda solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiği ve hastaneye yatışı gerektiren alevlenme sıklığını azalttığı gösteren çalışmalar vardır (20,21).

KF'li hastaların %85'inde ekzokrin pankreas fonksiyonları yetersizdir ve bu durum mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (22). Bu hastalarda malnutrisyon görülmekte ve normal sindirimi sağlamak için pankreatik enzim replasmanı kullanılmaktadır. Enzim ihtiyacı hastadan hastaya değişmekle birlikte başlangıç dozu olarak 500-1000 lipaz-ünite/ kg/öğün önerilmektedir. Bu doz beslenme alışkanlıkları ve gaita sayısına göre değiştirilebilir (23). Enzim

miktarı yeterli olmadığında, yağlı ve bol miktarda dışkılama sürer. Enzim miktarı fazla ise nadiren ishal ya da kabızlık ortaya çıkar. Yüksek dozlarda enzim kullanılması kistik fibrozisli hastalarda kolonda lümenin daralmasına yol açarak obstrüksiyonlar meydana getirebilir. Bu durum "fibrosing colonopathy" olarak adlandırılır (24). Bizim çalışmamızda, çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın başvuru anında 343 (%69.8)'ünde sık pnömöni atağı, 260 (%52.9)'ünde sık ishal hikayesi var iken tekrarlayan sinüzit hikayesi sadece 10 (%2) vakada vardı. Ayrıca kronik karaciğer hastalığı 16 (%3.2) vakada, abdominal distansiyon 163 (%33.1) vakada, yağlı dışkılama 125 (%25.4) vakada, mekonyum ileusu 21 (%4.2) vakada mevcuttu. Bununla birlikte ter testi pozitif vakalar değerlendirildiğinde vakaların 20 (%57) de tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, 23 (%65) vakada malnutrisyon ve/veya ishal, 4 (%11.4) vakada kronik karaciğer hastalığı, abdominal distansiyon 16 (%45.7) vakada, yağlı dışkılama 10 (%39) vakada mevcuttu. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan çocuklarda KF sıklığı %5.3, malnutrisyonu olanlarda %8.8, malnutrisyonu ve/veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan çocuklarda ise %7.1 (%95 Confidence interval 3.9 -9.2) olarak bulundu. Bu bulgular literatür bilgileri ile uyumlu idi. Sonuç olarak vakalarımızın %81.2 de gastrointestinal semptomlar mevcuttu ve bu vakaların hepsine enzim replasman tedavisi başlandı.

KF'li hastalarda karaciğer hastalığının doğal seyri ve epidemiyolojisi henüz yeterince tanımlanmamıştır. Tedaviyi yönlendirmede katkısı olmadığı için karaciğer hastalığına ait; yağlanma, fibroz, siroz gibi bulguların varlığının belirlenmesi için biyopsi yapılması konusunda bir konsensus yoktur (25). Karaciğer hastalığı, hastaların %1-2'sinde mortaliteden sorumludur (26). Karaciğer hastalığı saptanan hastalarda hidrofilik toksik ursodeoksikolik asit tedavisi kullanılmasının karaciğer enzimlerini ve nutrisyonel durumu olumlu olarak etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (27-29). Çalışmamızda ter testi pozitif vakalar değerlendirildiğinde 4 (%6.2) vakada kronik karaciğer hastalığı mevcuttu. Bu vakaların hepsinde hepatomegali ve yüksek seyreden AST, ALT değerleri mevcuttu. Bu bulgularda literatür bilgileri ile uyumludur.

Sonuç olarak; malnutrisyonu ve/veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastaneye başvuran çocuklarda KF sıklığı %7.1 (%95 Confidence interval 3.9 -9.2) olarak bulundu. Ülkemizde KF'nin sıklığı bilinmemektedir. Türkiye'deki KF'li hastalarda yapılan genetik çalışmalar çok sayıda farklı sayıda mutasyon bulunduğunu ve genetik açıdan çok heterojen bir topluluk olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle hastalığın semptomlarının ve klinik gidişinin oldukça geniş bir spektrum gösterebileceği unutulmamalıdır. Tipik olmayan mutasyonlara sahip hastalar daha ileri yaşlarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tekrarlayan pankreatitler gibi bulgularla da başvurabilirler. Erken dönemde tanı ve tedavi, hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmaktadır. Bu çalışma ile biz hastaneye başvuran malnutrisyon ve/veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan olgularda Kistik Fibrozis tanısının mutlaka akılda tutulması ve bu açıdan tetkiklerin yapılması gerektiği vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Knowles MR, Friedman KJ, Silverman LM. Genetics, Diagnosis and Clinical Phenotype. In: Yankaskas JR, Knowles MR, eds. Cystic fibrosis in adults. New York: Lippincott-raven 1999:27-42.
2. Davis PB. Clinical pathophysiology and manifestations of lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR, eds. Cystic fibrosis in adults. New York: Lippincott-raven 1999:45-67.
3. Fraser RG, Peter Pare JA, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP. In: Bralow L. Diseases of the airways. Diagnosis of Diseases of the Chest. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990: 1208-19
4. Wilcken B, Travert G. Neonatal screening for cystic fibrosis: present and future. Acta Paediatr Suppl. 1999; 88: 33-5.
5. Csiszer E, Hajdu K. Respiratory insufficiency and pregnancy in cystic fibrosis. Orv Hetil. 1999; 140: 2639-42.
6. Schwarz MJ, Malone GM, Haworth A, Cheadle JP, Meredith AL, Gardner A, Sawyer IH, Connarty M, Dennis N, Seller A, et al. Cystic fibrosis mutation analysis: report from 22 U.K. regional genetics laboratories. Hum Mutat. 1995; 6: 326-33,
7. Colten RH. Cystic Fibrosis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine 2. Hamburg: McGraw-Hill Book Company. 1987; 1085-7.
8. Stern RC, Doershuk Durumm ML. 3849+10 kb C>T mutation and disease severity in cystic fibrosis. Lancet. 1995; 346: 274-6.
9. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 1990; 867-71.
10. Castellani C, Tamanini A, Mastella G. Protracted neonatal hypertrypsinogenemia, normal sweat chloride, and cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood. 2000; 82: 481-2.
11. Mueller RF, Young ID. Emery's Elements of Medical Genetics. Singapore: Produced by Longman. 1997; 233-43,
12. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and pancreas: recent scientific advances. J Clin Gastroenterol. 1999; 29: 138-42.
13. Dodge JA. Why screen for cystic fibrosis? A clinician's view. Acta Paediatr Suppl. 1999; 88: 28-32
14. Göçmen A, Özçelik U, Kiper N, Erdem H. Kistik fibrozisli 104 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1995; 38: 21-3.
15. Kaya A, Derman U, Yaramış A ve ark. Güneydoğu Anadolu bölgesindeki kistik fibrozisli 23 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43: 345-51.
16. Whittier S, Hopfer RL, Knowles MR et al. Improved recovery of mycobacteria from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. Clin Microbiol 1993; 31: 861-4.
17. Von Graevenitz A. Acinetobacter, Alcaligenes, Moraxella and other nonfermentative gram negative bacteria. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA et al, eds. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington DC: ASM Press, 1995.
18. Noone PG, Knowles MR. Standart therapy of cystic fibrosis lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR eds. Cystic fibrosis New York: Lippincott- Raven 1999: 145-73.
19. Pedersen SS, Jensen T, Hoiby N et al. Management of Pseudomonas aeruginosa lung infection in Danish cystic fibrosis patients. Acta Paediatr Scand 1987; 76: 955-61.
20. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Eng J Med 1993; 328: 1740-6.
21. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Eng J Med 1999; 340: 23-30.
22. Couper RTL, Corey M, Moore DJ et al. Decline of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis patients with pancreatic insufficiency. Pediatr Res 1992; 32: 179-182.
23. Rothbaum RJ. Gastrointestinal complications. In: Orenshtein DM, Stern RC, eds. Treatment of the hospitalized cystic fibrosis patient. New York: Marcel Dekker Inc: 1998: 135-73.
24. Smyth RL, Ashby D, O'Hea U et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. Lancet 1995; 346: 1247-51.
25. Consensus Conferences. Consensus document recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation. 1999; 9: 1-21
26. Colombo C, Crosignani A, Melzi ML et al. Hepatobiliary system. In: Yankaskas JR, Knowles MR eds. Cystic fibrosis in adults. New York: Lippincott-Raven 1999; 309-24.
27. De Caestecker JS, Jazrawi RP, Petroni ML, Northfield TC. Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. Gut 1991; 32: 1061-5.
28. Cottig J, Lentze M, Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. Gut 1990; 31: 918-21.
29. Colombo C, Battezzati PM, Podda M et al. The Italian Group for the study of Ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis; a double-blind multicenter trial. Hepatology 1996; 23: 1484-90.