

KİSTİK FİBROZİSTE KLİNİK BULGULAR

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'te klinik bulgular hastanın yaşına, tutulan sistemlere ve hastalığın ağırlığına göre değişiklikler gösterir.
- KF'te semptomların ortaya çıkış zamanı hastadan hastaya göre değişmektedir.
- Kronik rinosinüzit (özellikle pansinüzit) bulguları olan, nazal polip veya mukosel saptanan hastalarda KF araştırılmalıdır.
- Akciğer bulguları tüm yaş gruplarında en sık görülen bulgulardır, bunu gastrointestinal bulgular izlemektedir.
- Akciğer hasarının şiddeti hastanın yaşam kalite ve süresini belirlemektedir.
- Akciğer hasarını belirlemede pek çok faktör etkilidir.
- Solunum fonksiyon testleri (özellikle FEV₁) hastalığın izleminde, ağırlığını belirlemede ve prognozu öngörmede oldukça değerlidir.
- Mekonyum ileusu KF'in en erken bulgusu olabilir, mekonyum ileusu olan tüm bebekler KF yönünden araştırılmalıdır.
- Pankreatik yetmezlik bulguları erken yaşlarda ortaya çıkabileceği gibi daha sonraki yıllarda da ortaya çıkabilir.
- Dehidratasyon, hipokloremik hiponatremik metabolik alkaloz (Psödo-Bartter Sendromu) tablosuna giren her hastada KF düşünülmelidir.
- Atipik (klasik olmayan) vakalarda semptomlar daha geç dönemde ortaya çıkabilir ve daha hafif olabilir.

Birden fazla sistemi tutması nedeniyle kistik fibroziste (KF) klinik bulgular heterojendir [1,2]. KF'te erken tanı ve ardından uygun tedavi uzun dönem morbiditeyi azaltmak yanında hastalığa psikolojik ve sosyal adaptasyonu sağlar. Bu anlamda yenidoğan tarama programları bu amaca uygun olmakla birlikte yine de olguların yaklaşık %10'una tanı konulamayabilir. KF'e özgü klinik bulgular olmakla birlikte, KF düşündürülen ancak daha az spesifik ve mutlaka ayırıcı tanının yapılması gereken klinik bulgular da vardır. Tanıya yardımcı olan ve sık rastlanan tipik klinik bulgular Tablo 1'de yer almaktadır [3].

Yaşlara Göre Klinik Bulgular

KF oldukça geniş klinik bulgulara neden olmakla birlikte yaş gruplarına göre farklı klinik bulgular göstermektedir. Akciğer bulguları tüm yaş gruplarında en sık görülen bulgulardır, bunu gastrointestinal bulgular izlemektedir [4-7]. KF'in yaşa göre klinik bulguları Tablo 2'de verilmiştir.

Yenidoğan Dönemi

Solunum sistemi

Akciğerler doğumda normal olabilmekle birlikte inflamasyon ve enfeksiyonlar hızla gelişebilir. Öksürük, zizing, solunum sıkıntısı, takipne, retraksiyonlar ve bunların sonucunda hipoksi gelişebilir. Solunum sistemi bulgularının nedeni koyu ve yapışkan balgamın akciğerlerde oluşturduğu tıkanıklıktır. Akciğer grafisinde yer değiştiren ateletaziler, havalanma artışı ve pnömoniye ait bulgular gözlemlenebilir [1-7].

Gastrointestinal sistem

Mekonyum ileusu en erken bulgudur ve olguların %10-18'inde görülür [1,2,4,8]. Mekonyum ileusu olan tüm bebekler KF yönünden araştırılmalıdır. Bu hastalarda fetal dönemde polihidramniyoz saptanabilir ancak spesifik değildir. Mekonyum ileusu olan bebeklerde intestinal obstrüksiyon, peritonit, intestinal atrezi ve perforasyon gibi komplikasyonlar görülebilir.

Pankreatik yetmezlik KF'li olguların %85-90'ında görülür [8,9]. Doğumda bulgu verebilir veya bulgular daha sonraki yıllarda ortaya çıkabilir. Pankreatik yetmezlik varlığında yağlı, kötü kokulu ve çok miktarda gaita yapma gibi yakınmalar olur. Batında distansiyon ve gaz problemleri görülebilir. Bunların sonucunda kilo alamama ve malabsorbsiyon bulguları gelişir.

Uzamış yenidoğan sarılığı nadirdir ve genellikle mekonyum ileusu, parenteral beslenme ve kolestazisi artıran diğer nedenlerle birlikte görülebilir. Visköz safraının intrahepatik safra kanallarını tıkaması sonucu gelişir ve olguların %0.7'sinde görülür. Neonatal kolestazis saptanan tüm olgularda KF araştırılmalıdır [10,11].

Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemi

Üst Solunum Yolu

KF hastalarında üst solunum yolu (ÜSY) ile ilgili en önemli iki patoloji kronik rinosinüzit ve nazal poliptir, hastalarının yaklaşık yarısında bu patolojilere rastlanır

Tablo 1. KF düşündürülen klinik bulgular

	KF için spesifik bulgular	KF düşündürülen ancak daha az spesifik bulgular
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Mekonyum ileusu • Ekzokrin pankreas yetmezliği • Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Büyüme geriliği • Rektal prolapsus • Hipoproteinemi • Kolelitiazis • Biliyer siroz • Tekrarlayan pankreatit • Portal hipertansiyon • Primer sklerozan kolanjit
Sinopulmoner	<ul style="list-style-type: none"> • Mukoid <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ile akciğer enfeksiyonu • Üst loblarda bronşektazi • <i>Burkholderia cepacia</i> ile enfeksiyon • Nazal polip 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenza</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ile akciğer enfeksiyonu • Bronşektazi, atelektazi, hiperinflasyon ve persistan infiltrasyonların varlığı • ABPA • Tüberküloz ve vaskülit olmaksızın hemoptizi • Radyolojik olarak pansinüzit varlığı • Kronik, produktif öksürük
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> • Hipokloremik alkaloz • Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu 	<ul style="list-style-type: none"> • Parmaklarda çomaklaşma • <40 yaş osteopeni/osteoporoz • Atipik diabetes

[12,13]. Bilgisayarlı tomografi ve nazal endoskopinin tanı ve tedavide sağladığı imkanlarla ÜSY patolojilerinin KF hastalarındaki önemi daha iyi kavranmaya başlamıştır [14,15].

Kronik rinosinüzit ve nazal polip, ÜSY'da disfonksiyona, solunan havanın iyi filtre edilememesine, nemlendirilememesine ve ısıtılmamasına, nihayetinde ilave patolojilere ve yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olur [13-15]. ÜSY, fırsatçı mikroorganizmaların alt solunum yollarına inmeden önceki ilk kolonizasyon yeri ve rezervuarıdır. Dolayısıyla, KF hastalarındaki ÜSY patolojileri alt solunum yollarını da etkiler. Bu nedenle, KF hastalarında ÜSY patolojileri önemle ele alınmalı ve ilgili tedavi yaklaşımlarına öncelik verilmelidir [15]. Bu tedaviler arasında hipertonic salinle mukus uzaklaştırmak için nazal yıkama, kronik rinosinüzit tedavisi (antibiyotik, nazal steroid, vs.) sayılabilir. Medikal tedavi yetersiz kaldığında cerrahi yöntem de başvurulabilir ancak nüksler siktir [16,17].

KF'te nazal polip varlığına bazen alerjik semptomlar da eşlik eder. Bu durum nazal semptomları daha da ağırlaştırabilir. Alerji olmadan da KF hastalarında nazal polip varlığı siktir ve nazal polip saptanan her çocukta ter testi yapılmalı, KF araştırılmalıdır. Nazal polipler sıklıkla çok miktardadır ve tam tıkanıklığa neden olabilirler [12-15]. Morfolojik yapıları KF olmayan çocuklardan farklılık göstermez. Poliplerden alınan örneklerde siliyer fonsiyonlar normal bulunmuştur. Poliplerin kansere dönüşme riski yoktur ve sıklıkla hayatı tehdit edici değildir [16].

Frontal ve sfenoid sinüslerin aplazik veya hipoplazik olması KF'te sık rastlanan bulgudur [15]. Mukosel varlığı da çocuklarda nadir bir bulgudur ve KF düşündürmelidir. KF'te sıklıkla pansinüzit görülür [13-15]. Kronik rinosinüzitte sıklıkla burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku alma

duyusunda azalma ve sinüslerde dolgunluk hissi vardır. Diğer semptomlar arasında başağrısı, öksürük, kulaklarda dolgunluk hissi, ağızda kötü koku, yorgunluk, huzursuzluk, horlama, ağızdan nefes alma, burundan konuşma ve beslenme zorlukları sayılabilir [15-17]. KF'te sinüzite neden olan mikroorganizmalarla alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizma spektrumunu ayırır bu nedenle tedavide özellikle KF'e özel patojenleri kapsayan, *P. aeruginosa*'yı da içeren antibiyotik tedavisi 3-6 hafta süreyle verilmelidir [17].

Alt Solunum Yolu

KF'li hastalarda sıklıkla tutulan organların başında akciğerler gelmektedir, akciğer hasarının şiddeti hastanın yaşam kalite ve süresini belirlemektedir [18].

En sık görülen semptom öksürüktür, başlangıçta kuru vasıflı iken, giderek balgamlı bir hal alır, öksürük kronik ya da tekrar edicidir. Balgamlı öksürük, sabahları ve aktivite sonrasında daha belirgin, pürülan niteliktedir. Bu hastalar erken yaşlarda düzelmeyen ya da tekrar eden vizing atakları, pnömoni, kronik öksürük gibi nedenlerle başvurabilirler. Akciğer enfeksiyonlarının sayısı ve şiddeti arttıkça bronşektazi, atelektazi, kor pulmonale, çomak parmak oluşumu, solunum yetmezliği gibi bulgular tabloya eklenir [18-21].

Fizik muayenede göğüs ön-arka çapında artış, yaygın veya lokalize raller, vizing saptanır. Siyanoz ve çomak parmak geç bulgudur. Atelektazi, hemoptizi, bronşektazi, pnömotoraks ve kor pulmonale gibi komplikasyonlar genellikle birinci dekattan sonra ortaya çıkar [18,19].

Radyolojik olarak erken dönemde, bilateral havalanma artışı ve peribronşiyal kalınlaşmalar görülürken, komplikasyonlara ait bulgular daha geç dönemde saptanır.

Tablo 2. KF'in yaşlara göre klinik bulguları**Yenidoğan Dönemi**

- o Öksürük, vizing, takipne, retraksiyon
- o Akciğer grafisinde havalanma fazlalığı
- o Segmental veya lobar ateletazi
- o Bronşiyolit benzeri tablo
- o Solunum güçlüğü
- o Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, intestinal atrezi
- o Uzamış sarılık
- o Kilo alamama

Süt çocukluğu dönemi

- o Sık üst solunum yolu enfeksiyonu
- o Tekrarlayan bronşiyolit / akciğer enfeksiyonu
- o Öksürük, hırıltı, balgam
- o Tekrarlayan veya kronik ishal
- o Yağlı, pis kokulu gaita
- o Rektal prolapsus, invajinasyon
- o Büyüme geriliği
- o Ciltte tuzlu tat
- o Sıcak çarpması, dehidratasyon
- o Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz
- o Hipoproteinemi, ödem

Çocukluk dönemi

- o Tekrarlayan sinüzit, nazal polip
- o Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
- o Üst loblarda ateletazi / bronşektazi
- o Tedaviye dirençli astım
- o Göğüs ön arka çapında artma
- o Parmaklarda çomaklaşma
- o KF'e spesifik mikroorganizmaların izolasyonu
- o Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- o İdiopatik, tekrarlayan, kronik pankreatit
- o Kolestazis, biliyer siroz
- o Sklerozan kolanjit

Adölesan / erişkin

- o Sinüzit
- o Nazal polip
- o Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
- o Bronşektazi
- o Hemoptizi
- o ABPA
- o Solunum yolu hastalığı ile birlikte atipik diyabet
- o Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- o Pankreatik yetmezlik
- o Gecikmiş puberte
- o Konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna ikincil azospermi

Özellikle üst loblarda görülen bilateral bronşektazi KF için tipik ancak geç bir bulgudur [18-20].

KF'li hastalarda solunum fonksiyon testlerinin (SFT) izlenmesi hastalığın ağırlığını belirlemede ve prognozu öngörmeye oldukça değerlidir. Spirometrik değerlendirme her vizitte yapılmalıdır. FEV₁ değeri, prognoz ve mortalite ile doğrudan ilgili bir parametredir. FEV₁'de %10'dan fazla düşme olması akut pulmoner alevlenme açısından anlamlıyken, FEV₁'in beklenenin %30'undan daha az bulunması hastanın son dönem akciğer hastalığında olduğunun ve akciğer transplantasyonuna ihtiyacı olduğunun bir göstergesidir [21-23]. SFT'e ek olarak belli aralıklarla yüksek çözünürlüklü tomografi çekilmesi (bronşektazi skoru hesaplanabilir) ile hastalarda akciğer hasarı daha yakından izlenebilir. Günümüzde özellikle periferel havayollarındaki harabiyeti göstermede tomografinin SFT'den daha hassas olduğuna dair bilgiler artmaktadır [24]. Ancak, ülkemiz şartlarında radyasyon dozu, maliyet hesabı ve hastaya getireceği ek yarar dikkate alınarak, hasta bazında bu tetkiklerin planlanması uygun olur.

KF'te akciğer hasarını belirleyen pek çok faktör vardır. Ağır mutasyonlara sahip bireylerin akciğer hastalığının hızlı ilerlediği, hafif mutasyona sahip bireylerin ise solunum sistemi problemlerinin hafif düzeyde olduğu bilinmektedir [23]. Ancak mutasyonun cinsi akciğer hasarını belirlemede tek başına etken değildir. Mutasyon cinsinden başka, kız cinsiyet, pankreatik yetmezlik, büyüme geriliği, kötü çevre koşulları (erken yaşta mikroorganizmalarla karşılaşmak, sigara dumanına maruziyet, tedaviye uyumsuzluk), diyabetin kontrol altına alınamaması, antiinflamatuvar ve antioksidan sistemi etkileyen düzenleyici diğer genlerdeki mutasyonlar akciğer fonksiyonlarının hızla bozulmasına neden olan diğer faktörlerdir [19,25,26].

KF'te akciğer tutulumunun önemli bir özelliği de özel patojenlerle kolonizasyon/enfeksiyon oluşumudur. Bu mikroorganizmalar akciğerlerde kolonize olup, kronik dönemde hasar yaratabilir ya da zaman zaman akut pulmoner alevlenme bulgularına neden olabilirler [18,19]. Akut pulmoner alevlenme bulguları Tablo 3'te verilmiştir, bu bulgulardan 2 ya da daha fazlası tanı koydurucudur.

Tablo 3. KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenme bulguları

- Balgam miktarında artış, renginde değişiklik
- Öksürükte artış
- Dispne artışı
- Yeni olmuş veya artmış hemoptizi
- Halsizlik, düşkünlük
- Yüksek ateş
- İştahsızlık veya kilo kaybı
- Akciğer fizik muayene bulgularında değişiklik
- Pulmoner fonksiyonlarda en az %10'luk azalma
- Akciğer enfeksiyonunu düşündüren yeni radyolojik bulgular

Atipik, klasik olmayan kistik fibrozisli hastalarda akciğer bulguları:

KF'li hastaların %1-2'sinde KFTR proteini kısmen de olsa görev yapabildiğinden bu hastaların klinikleri daha hafiftir, bu hastalara "nonklasik" ya da atipik KF denir [27]. Bu hastaların terde klor düzeyleri normal veya hafif yüksektir, çoğunlukla yeterli pankreas fonksiyonlarına sahiptirler, malabsorbsiyon bulguları yoktur. Genellikle akciğer tutulumları tipik KF'li hastalara göre daha hafif ve geç başlangıçlıdır. Bu hastalar kronik sinüzit, bronşektazi, tekrarlayan pankreatit, fokal biliyer siroz, kolestaz, anormal glukoz toleransı, infertilite veya sıcak intoleransı nedeniyle başvuran hastalardır.

Atipik KF tanısında; KF düşündüren en az bir organ tutulumu olması ve normal veya sınırda ter testi düzeyleri ile birlikte iki mutasyonun gösterilmesi ya da anormal nazal potansiyel fark ölçümü sonucu tanı koydurucudur [19,22,23,27].

Gastrointestinal sistem

Pankreatik yetmezlik hastaların büyük bir kısmında görülür. Malabsorbsiyona bağlı batında distansiyon, yağlı pis kokulu gaita yapma, büyüme geriliği bu dönemde de saptanan bulgulardır. Olguların %15'inde rastlanması nedeniyle rektal prolapsus varlığında KF araştırılmalıdır [10,14,17].

Pankreatik yetmezliğe bağlı tekrarlayan pankreatik atakları, yağda eriyen vitamin (A, D, E, K) eksikliklerine bağlı anemi, kanama diyatezi, ciltte döküntüler, rikets ve keratokonjunktivit gibi göz komplikasyonları gelişebilir

[9,14,28]. Ayrıca protein emilimindeki bozukluk sonucu hipoproteinemi ve ödem görülebilir.

Su ve elektrolit kaybı özellikle süt çocuklarında ve sıcak havalarda önemli sorunlara neden olabilir. Terden fazla miktarda tuz kaybı olması nedeniyle oral tuz alımının yeterli olmadığı durumlarda dehidratasyon, hipokloremik, hiponatremik metabolik alkaloz (Psödo- Bartter Sendromu) gelişebilir. Psödo-Bartter Sendromu süt çocukluğunun önemli klinik bulgularından biridir [29]. Dehidratasyonla başvuran hastalarda ayrıntılı öykü alınmalı ve gerekirse KF yönünden araştırılmalıdır. Öpünce tuzlu tat gelmesi her yaş grubunda olduğu gibi bu dönemde de görülebilir.

Adölesan ve Erişkin Dönem

Farklı mutasyon tiplerinin tanımlanması ile klinik bulguların daha hafif olduğu olgular bu dönemde tanı alabilmektedirler. Yine erken tanı ve tedavi yöntemleri ile KF'li hastaların yaşam süreleri uzamakta ve erişkin döneme ulaşabilmektedirler.

Solumun Sistemi

Tekrarlayan / kronik sinüzit, pansinüzit ve nazal polipler bu yaş grubunda siktir. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, bronşektazi bu dönemde de görülebilmektedir. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) olguların %1-15'inde görülür ve ABPA varlığında KF mutlaka araştırılmalıdır. ABPA akciğer bulgularının ağırlaşmasına da neden olabilir [14,30].

Şekil 1. KF'in klinik bulgularının başlangıç yaşları

Üst / Alt Solumun Yolları		
Enfeksiyonlar	Sinüzit	ABPA
Bronşiyal obstrüksiyon / vizing	Nazal polipler	Hemoptizi
	ABPA	Pnömotoraks
		Solumun yetmezliği
		Sinüzit, nazal polip, anosmi
Gastrointestinal Sistem		
Fetal ekojenik bağırsak	DİOS	DİOS
Mekonyum ileusu	İnvajinasyon	İnvajinasyon
Pankreatik yetmezlik	Hepatik steatozis	Hepatik steatozis
Rektal prolapsus	Biliyer fibrozis	Biliyer siroz
	Rektal prolapsus	GIS kanserleri
Renal, endokrin sistem ve diğer sistemler		
Dehidratasyon	Renal taş	Gecikmiş puberte
Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz	Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz	Osteoporoz
		Renal taş, renal yetmezlik
		Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu
		Hipertrofik pulmoner osteoartrit
		Çomak parmak
		Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz

Gastrointestinal sistem

İntrahepatik kanalların obstrüksiyonu sonucu gelişen fokal biliyer siroz hastaların %5'inde görülür ve genellikle 15 yaşından sonra bulgu verir. Biliyer siroz portal hipertansiyona ve özefagus kanamalarına neden olabilir. Primer sklerozan kolanjit diğer bir bulgudur [7-9,31].

Endokrin Sistem

Yaşla beraber KF ile ilişkili diyabet görülebilir. Kistik fibrozisli hastalarda görülen diyabet tip 1 ve tip 2 diabet ile tamamen benzer değildir. Yirmibeş yaşın üzerindeki olgularda %30 oranında KF ile ilişkili diyabet görülmektedir. Diyabet gelişmemiş adölesanlarda da %40 oranında glukoz toleransında bozukluk görülebilmektedir [14]. Osteopeni çocukluk döneminde başlamakla birlikte adölesan dönemde bulgu verir. Vitamin D eksikliği ve sık kortikosteroid kullanımı sonucu osteoporoz görülebilir [32-35].

Ürogenital Sistem

Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu ve buna bağlı azospermi nedeniyle erkekler önemli oranda infertilidir (%90). Kadınlarda koyu yapışkan mukus nedeniyle kronik servisit ve fertilité bozuklukları görülebilir. Bunların dışında böbrek taşları ve ileriki dönemlerde böbrek yetmezliği görülebilir [7-10,14,35,36].

KF'in klinik bulgularının görülme yaşları Şekil 1'de özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 866-72.
- Wallis C. Diagnosis of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007; 99-108.
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006; 61: 627-35.
- Yalçın E. Kistik fibroziste klinik bulgular ve tanı. In: Dağlı E, Karakoç F; eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2007; 225-30.
- Robinson P. Cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 237-41.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
- Çetin İ. Kistik fibroziste solunum sistemi belirtileri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 150-6.
- O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 30:1891-904.
- McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 583-90.
- Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 67-70.
- Yüce A. Kistik fibroziste gastrointestinal tutulum. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 157-70.
- Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimaraes RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009; 75: 806-13.
- Wiatrak BJ, Myer CM, Cotton RT. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *Am J Dis Child*. 1993; 147: 258-60.
- Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16: 231-6.
- Elmas C. Kistik fibroziste diğer sistem belirti ve bulguları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 179-96.
- Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002; 111: 1081-6.
- Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 10-4.
- Balfour IM, Elborn JS. Clinical aspects of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007; 137-291.
- Davis PD. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 873-87.
- Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003; 361: 681-9.
- Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis. *N Eng J Med* 2002; 347: 439-42.
- Doull IJM. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 62-6.
- Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ* 2007; 15: 335:1255-9.
- de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 80-5.
- Merlo CA, Boyle MP. Modifier genes in cystic fibrosis lung disease. *J Lab Clin Med* 2003; 141: 237-41.
- Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis. *Am J Med Gen* 2002; 111: 88-95.
- Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diaseases. *Curr Opin in Pulm Med* 2003; 9: 498-503.
- Pekcan S, Kose M, Doğru D, et al. A 4-month-old boy with acrodermatitis enteropathica-like symptoms. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 119-21.
- Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, et al. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 115-6.
- Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis*. *Eur Respir J* 2000; 16: 464-71.
- Akata D, Akhan O, Ozcelik U, et al. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. *Eur J Radiol* 2002; 41: 26-33.
- Döring G, Conway SP. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 18-25.
- Çobanoğlu N, Atasoy H, Özçelik U, et al. Relation of bone mineral density with clinical and laboratory parameters in pre-pubertal children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009;44: 706-12.
- Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005; 146: 681-7.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Cystic Fibrosis Foundation Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153: S4-S14.
- Özçelik U, Beşbaş N, Göçmen A, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 22-7.