

# KİSTİK FİBROZİSTE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU

## ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'te gastrointestinal sistem tutulumu yapışkan ve koyulaşmış luminal sekresyonlara bağlı gelişmektedir ve gastrointestinal, pankreas ve karaciğer tutulumu ön plandadır.
- Mekonyum ileusu KF'in en erken klinik bulgusudur. Mekonyum ileusu olan hastaların büyük çoğunluğunda neden KF'tir.
- Ekzokrin pankreatik yetmezlik hastaların büyük kısmında görülür.
- Karaciğer hastalığı erken gelişen ve sık bir komplikasyondur ve pulmoner nedenler dışındaki en önemli ölüm nedenidir.
- Portal hipertansiyon KF karaciğer hastalığının en sık ve en ağır komplikasyonudur.
- Ursodeoksikolik asit karaciğer hastalığı olan KF hastalarında halen kullanılan tek uygun tedavidir.
- Dekompanze siroz ve hepatik sentez yetmezliği gelişen hastalar, karaciğer transplantasyonu yönünden deneyimli bir merkeze gönderilmelidir.

Kistik fibroziste (KF) gastrointestinal sistem tutulumu esas olarak yapışkan ve koyulaşmış luminal sekresyonlara bağlı gelişmekte olup, gastrointestinal, pankreas ve karaciğer tutulumu ön plandadır.

## Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal tutulumda intestinal obstrüksiyona neden olan veya olmayan değişik klinik tablolar görülmektedir [1].

İntestinal obstrüksiyona neden olan tablolar:

- Mekonyum ileusu
- Jejunal, ileal atrezi-stenoz, volvulus
- Mekonyum tıkaç sendromu
- Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- İnvajinasyon
- Fibrozan kolonopati

İntestinal obstrüksiyona neden olmayan tablolar:

- Gastroösefageal reflü
- Duodenogastrik reflü
- Gastrit, duodenit, ülser
- Apendisit

- Rektal prolapsus
- Malabsorpsiyon
- Pnömotozis intestinalis

## Mekonyum İleusu

KF'in en erken klinik bulgusu olup, %10-20 oranında görülmektedir [2,3]. Mekonyum ileusu olan hastaların büyük çoğunluğunda neden kistik fibrozistir [4,5]. Pankreatik yetmezlik ve  $\Delta F508$  mutasyonu ile arasında pozitif ilişki mevcuttur [6]. İlk çocukta mekonyum ileusu varsa daha sonraki çocuklarda görülme insidansı artar. Yapışkan ve koyulaşmış mekonyuma bağlı olarak distal ince bağırsakta tıkanma ve proksimalde genişleme olmaktadır. Kolona mekonyum geçişinin olmaması, kolonun normal kalibrasyonda gelişimini önleyerek mikrokolona yol açmaktadır. Klinik olarak yenidoğanlarda karın şişliği, safralı kusma ve ilk 48 saatte mekonyum çıkışının olmaması ile bulgu verir. Vakaların yaklaşık yarısında komplike mekonyum ileusu görülmekte olup, bu hastalarda volvulus, iskemi, nekroz, perforasyon ve mekonyum peritoniti gelişebilmektedir. Peritona dağılan mekonyum skrotuma gelerek mekonyum hidroseline yol açabilir. Abdominal grafilerde distal intestinal obstrüksiyon ve sağ alt kadranda köpüksü görünüm (terminal ileumda koyulaşmış mekonyum ve hava karışımı) karakteristiktir. İntrauterin dönemde perforasyon ve mekonyum peritoniti gelişmişse grafilerde abdominal ve skrotal kalsifikasyonlar saptanabilir. Kontrastlı grafilerde mikrokolon ve distal ileumda çok sayıda mekonyum tıkaçları (dolma defekti) görülür. Suda eriyen kontrast madde (Gastrografin enema, Hypaque enema) ile lavman uygulaması hem tanı hem de tedavide yararlıdır. Enema ile düzelme olmazsa cerrahi tedavi gereklidir [1,7].

## Mekonyum Tıkaç Sendromu

Koyulaşmış mekonyuma bağlı kolonda obstrüksiyon olmasıdır. Mekonyum tıkaç sendromu olan hastaların %25'inde neden KF'tir [8]. Ayrıca Hirschsprung hastalığı, prematürite ve maternal MgSO<sub>4</sub> tedavisinde de mekonyum tıkaç sendromu gelişebilmektedir. Kontrastlı grafilerde kolon kalibrasyonu normal olup, mekonyum tıkaçlarına bağlı kolonda dolma defektleri görülür. Kontrast

madde ile lavman sırasında tıkaçlar mobilize olarak obstrüksiyon açılabilir [1].

### Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu (DiOS)

İlk defa 1962 yılında Jensen tarafından "mekonyum ileus ekivalanı" olarak tanımlanmıştır [9]. KF'li büyük çocuklar ve genç erişkinlerde %10-20 oranında görülmekte olup, yapışkan ve koyulaşmış gaitaya bağlı gelişen distal intestinal obstrüksiyondur. Koyulaşmış intestinal sekresyonlar, pankreatik yetmezlik, sindirilmemiş gıda artıkları, dehidratasyon ve fekal staza bağlı gelişmektedir [10,11]. Klinik olarak,

- Abdominal distansiyon ve gaz
- Kabızlık
- Tekrarlayan, kramp tarzında sağ alt kadranda ağrı
- Sağ alt kadranda palpe edilen kitle (terminal ileum çekum)
- Tam obstrüksiyon gelişirse akut bir tablo ve safralı kusma ile karakterizedir.

Abdominal grafilerde dilate ince bağırsak segmentleri ve hava-sıvı seviyeleri ile ileoçekal bölgede yumuşak doku kitlesi (köpüksü görünüm) görülür [10,12]. Suda çözünen kontrast madde ile kolon grafisi tanı ve tedavide yararlıdır. Yine kontrast madde ile birlikte 1:1 veya 2:1 oranında %10'luk N-asetilsistein içeren enemalar obstrüksiyonun açılmasında kullanılmaktadır [13]. Tam obstrüksiyon enema ile düzelmezse cerrahi tedavi gereklidir. Kronik tedavide oral polietilen glikol solusyonları, gaita yumuşatıcıları ve lif takviyesi yararlıdır [14].

### İnvajinasyon

KF'li hastalarda görülme oranı yaklaşık olarak %1'dir. İdiyopatik invajinasyon sıklıkla 2 yaşından önce görülürken KF'te tipik olarak 4 yaşından sonra ortalama 10 yaş civarında görülür [15,16]. Genelde ileokolik olup, terminal ileumda yapışkan fekal artık ve büyümüş lenfoid folliküllere bağlı gelişmektedir. Yine kronik genişlemiş, şiş apendiks de invajinasyona yol açabilir. Klinikte aralıklı, kramp tarzında karın ağrısı ve kanlı gaita görülür. Ancak genişlemiş hipotonik kolon ve kronik fekal distansiyon nedeniyle idiyopatik invajinasyona göre semptomlar daha hafif olabilir. Abdominal grafilerde hastaların %50-60'ında anormal intestinal gaz dağılımı ile birlikte yumuşak doku kitlesi görülür. İnce bağırsak obstrüksiyon bulguları %25 hastada mevcuttur. Ultrasonografide transvers kesitlerde "target" görünümü, longitudinal kesitlerde "pseudokidney" görünümü invajinasyon için karakteristiktir. Tedavide floroskopi eşliğinde hava veya kontrast madde ile redüksiyon uygulanır. Düzelmeyen hastalarda cerrahi tedavi gereklidir [10,17].

### Fibrozan Kolonopati

İlk olarak 1990-1994 yıllarında kronik karın ağrısı olan KF'li hastalarda kolonik striktür ve fibrozis tanımlanmıştır [18]. Nedeni tam olarak bilinmese de yüksek doz pankre-

atik enzim tedavisi (>10.000 IU lipaz/kg/gün) suçlanmaktadır [19,20]. Sağ kolon tutulumu mevcut olup, klinik olarak karın ağrısı, şişkinlik, kabızlık, ishal ve kanlı gaita ile karakterizedir. Radyolojik olarak; mukozal düzensizlik, kolonda kısalma, daralma ve normal haustral yapının kaybı ile kolon duvarında kalınlaşma mevcuttur. Histolojide şiddetli submukozal inflamasyon, fibrozis ve muskularis mukoza kaybı görülür. Tedavide pankreatik enzim dozu ayarlanmalı; 2.500 IU lipaz/kg/doz veya 10.000 IU lipaz/kg/gün'ün altında tutulmalıdır. Düzelmeyen vakalarda ise cerrahi tedavi gereklidir [1,7,21].

### Gastroöfageal Reflü

Gastroöfageal reflü KF'li hastalarda sık (%26.5-50) görülmektedir. Öksürük ile abdominal basıncın artması, uygulanan postural drenaj-fizyoterapi ve kullanılan ilaçlar gastroöfageal reflü gelişimini kolaylaştırmaktadır [22]. Gastroöfageal reflü anemi, ösefajit, ösefageal striktür ve Barret ösefagusu gibi komplikasyonlara yol açarak kistik fibrozis hastalarındaki morbiditeyi artırmaktadır [23,24]. Tedavide reflüyü artıran yiyecek ve ilaçlardan kaçınma, H<sub>2</sub> reseptör antagonisti / proton pompa inhibitörleri kullanılmakta olup, düzelmeye sağlanamazsa cerrahi tedavi uygulanmaktadır [7,25].

### Gastroduodenal Hastalık

KF'li hastalarda gastrik hiperasidite ve duodenal HCO<sub>3</sub> sekresyonundaki azalmaya bağlı olarak gastrit, duodenit, ülser ve duodenal anormallikler (mukozal foldlarda kalınlaşma, mukozal foldlarda nodüler yapı, uzun ve biçimi bozulmuş duodenal luplar) görülebilir. Ancak anormal gastrik mukus sekresyonu ve artmış antibiyotik kullanımına bağlı olarak *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda artış görülmemektedir [1,26].

### Apendisit

KF'li hastaların çoğunda apendikte koyulaşmış mukoid sekresyon birikmesine bağlı distansiyon görülür [27]. Bu nedenle rutin sonografilerde inflamasyon veya lokal hassasiyet olmadan genişlemiş apendikse sık rastlanmaktadır. Ancak akut apendisit insidansı kistik fibrozisli hastalarda (%1-2) genel populasyona (%7) göre daha düşüktür. Koyulaşmış sekresyonların apendisite karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir [28]. Bununla birlikte kistik fibrozisli hastalardaki sık antibiyotik kullanımı ve apendisit semptomlarının DiOS veya invajinasyona benzemesi sıklıkla tanı gecikmesi, perforasyon veya apse gelişimine yol açmaktadır [12,27].

### Rektal Prolapsus

KF'in tanı koydurucu ilk bulgusu olabilir. Görülme sıklığı yaklaşık %20 olup, 3 yaşın altında en sıktır. Anal kanaldan dışarı çıkan koyu kırmızı, mukuslu, bazen kanlı bir kitle görünümündedir (sadece mukoza veya tüm duvar). Nedenleri;

- Pankreatik yetmezliğe bağlı sık ve büyük hacimli gaita yapma
  - Tuvalet eğitimi sırasında gaitayı tutma
  - Öksürük ve defekasyon sırasında karın içi basıncın artması
  - Malnütrisyon
  - Kas tonusunda azalmadır.
- Tedavide:
- Medikal tedavi (enzim dozunu ayarlama, laksatifler, lif takviyesi)
  - Redüksiyon (parmakla / cerrahi )
  - Rektuma sklerozan madde enjeksiyonu kullanılmaktadır [1,7].

### Malabsorpsiyon

KF'te intestinal malabsorpsiyon erken başlangıçlıdır ve 7 haftalık bebeklerde %59, 6 aylıkta %79, 1 yaşında ise %92 oranında malabsorpsiyon gelişmektedir [29]. İntestinal malabsorpsiyona yol açan faktörler;

- Pankreatik duktusta anormal KFTR fonksiyonu
- Pankreatik enzimlerin eksikliği
- Pankreatik HCO<sub>3</sub> eksikliği
- Safra tuzlarının artmış fekal kaybı
- Gllsin- / taurin-konjuge safra tuz oranının değişmesi
- İnce bağırsak motilitesi ve transit zamanında artma olmasıdır [30].

Yağ ve protein malabsorpsiyonunun yanısıra karbohidrat (laktoz ve sükröz) malabsorpsiyonu da gelişebilmektedir. Klinik olarak karın şişliği, yumuşak, yağlı ve büyük hacimli gaita yapma ile yetersiz kilo alımı ve büyüme gözlenir. Tedavide pankreatik enzim replasmanı ve yağda eriyen vitaminler kullanılmaktadır [7,30].

### Diğer Gastrointestinal Bulgular

KF'li hastalarda;

- Gastrointestinal sistem kanserleri
  - Ösefagus, mide, ince bağırsak, kolon, rektum
  - Karaciğer, safra yolları, pankreas
- *Clostridium difficile* koliti
- Hipoproteinemi, ödem, anemi
- Giardiazis
- Çölyak hastalığı
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı da gelişebilmektedir [7].

### Pankreas Tutulumu

Pankreas tutulumunda; pankreatik yetmezlik, pankreatik kist ve pankreatit görülmektedir. Pankreatik hastalık intrauterin dönemde başlar. Ekzokrin pankreatik yetmezlik yenidoğan döneminde %40-50, bir yaşında %85-90 oranında görülürken zamanla pankreasın endokrin fonksiyonları da bozularak diyabet gelişebilmektedir (%8-18). Patolojisinde "*pankreasın kistik fibrozis*" mevcut olup, koyulaşmış eozinofilik sekresyonlara bağlı pankreatik

kanallarda obstrüksiyon ve fokal dilatasyon ile asiner hücrelerde yaygın hasar, yerini yağ ve fibröz doku alması görülür [1,10,31].

### Pankreatik Yetmezlik

Pankreatik yetmezlikte genotip - fenotip ilişkisi belirgindir. Her iki allelde fonksiyon kaybına yol açan mutasyon (sınıf I-III) varsa %95'in üzerinde pankreatik yetmezlik gelişir (DF508, G542X, R553X, vb.). Parsiyel fonksiyon gösteren mutasyon varsa (sınıf IV-V) pankreas yeterlidir (R117H, R334W, A455E, R347P, vb.) [1,31-33]. Klinikte:

- Yağ ve protein malabsorpsiyonuna bağlı karın şişliği
- Sık, yağlı, büyük hacimli gaita yapma, büyüme geriliği
- Malnütrisyon, yağda eriyen vitamin (A,D,E,K) eksikliği
- Esansiyel yağ asidi ve mineral (çinko, selenyum) eksikliği gözlenir.

Tanıda kullanılan testler;

- Direk pankreas stimülasyon testleri (sekretin, kolesistokinin uyarısı sonrası duodenal sıvıda volem, HCO<sub>3</sub> ve enzim tayini)
  - 72 saatlik dışkıda yağ tayini
    - 6 aylıktan küçüklerde >%15
    - Bebeklik dönemi sonrası >%7'den fazlasının dışkı ile kaybı
  - Fekal kimotripsin tayini (azalmış olması)
  - Fekal elastaz - 1 tayini (azalmış olması)
  - Serum immün reaktif tripsinojen düzeyidir.
    - Yenidoğan bebeklerde tarama (artmış bulunması)
    - 7-10 yaşından sonra pankreatik yetmezlik (azalmış bulunması)
- Tedavide pankreatik enzim replasmanı ve yağda eriyen vitaminler verilmektedir [30].

### Pankreatik kist

KF'li hastalarda sık görülen pankreatik kist tipik olarak mikroskopik veya küçük (1-3 mm çap) olup, nadiren 1cm'yi geçer. Pankreasın tümüyle kistle kaplanması ise nadir olarak görülür [1,10,34].

### Pankreatit

Ekzokrin pankreas fonksiyonları yeterli olan hastalarda %0.5-1.7 oranında akut tekrarlayan veya kronik pankreatit gelişebilir [31,35,36]. Sıklıkla adölesan ve erişkinlerde görülmektedir. Klinikte epigastrik, sol üst kadranda ağrı, iştahsızlık, kusma ve serum amilaz-lipaz yüksekliği görülür. Kronik pankreatit ile KFTR gen mutasyonu arasında ilişki mevcut olup,

- Kronik pankreatitli hastalarda KFTR gen mutasyonunun gösterilmesi
- KFTR disfonksiyonunun kronik pankreatite yatkınlığa yol açması
- KF hastalığının tek bulgusunun pankreatit olabilmesi bu ilişkiyi desteklemektedir [31,37,38].

## Karaciğer Tutulumu

Karaciğer hastalığı erken gelişen bir komplikasyon (ilk 10-15 yılda) olup, insidansı %27-35 arasında değişmektedir. KF mortalitesinin %2.5'ünü oluşturur ve pulmoner nedenler dışındaki en önemli ölüm nedenidir [39, 40]. KF'te karaciğer hastalığına anormal KFTR' nin biliyer sistemde bulunması neden olmaktadır. KFTR sadece intra ve ekstrahepatik safra kanallarını ve safra kesesini döşeyen epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunur. Hepatosit ve diğer karaciğer hücrelerinde KFTR bulunmaz [41]. KFTR fonksiyonunun olmaması veya azalması safra kanalının akışkanlığını ve alkalizasyonunu azaltarak intrahepatik safra kanallarının koyulaşmış safra ile tıkanmasına, toksik safra asitleri-sitokinlerin açığa çıkmasına, hepatosit zedelenmesi ve sonuçta biliyer fibrozis gelişmesine yol açmaktadır [42,43].

KF'te karaciğer hastalığı gelişimi ile ilişkili risk faktörleri, erkek cinsiyet, mekonyum ileusu öyküsü, pankreatik yetmezlik ve ağır genotiptir [44,45]. Patogenezde,

- KFTR genotipi: Fonksiyon kaybına yol açan şiddetli genotip karaciğer hastalığı ile ilişkili bulunsa da spesifik bir mutasyon gösterilememiştir. Bu nedenle patogenezde başka faktörlerinde yer aldığı düşünülmektedir.
- Genetik modifiye edici faktörler (Proteaz inhibitör gen, Mannoza-bağlayıcı lektin 2, TGF-β)
- Çevresel faktörler
- İyatrojenik faktörler (ilaç hepatotoksitesi, total parenteral nütrisyon)
- Antioksidan eksikliği
- Beslenme bozukluğu gibi çok sayıda faktör yer almaktadır [43].

Karaciğer tutulumunda asemptomatik hipertransaminazemiden karaciğer yetmezliğine kadar farklı klinik tablolar görülmekte olup, fokal biliyer siroz kistik fibrozis spesifik lezyonudur (Tablo 1). KF'li hastalarda karaciğer hastalığı klinik bulgularının patolojik değişiklikler belirginleştikten sonra ortaya çıkması ve sadece erken lezyonların geri dönebilir olması nedeniyle erken tanı önemlidir. Hastaların 6-8 haftada bir ayrıntılı kontrollerinin (hikaye, fizik muayene ve antropometrik ölçümler) yapılması ve

**Tablo 1.** KF'te karaciğer tutulumu şekilleri

Asemptomatik hipertransaminazemi
Neonatal kolestazis
Hepatosteatozis
Fokal biliyer siroz
Multilobüler biliyer siroz
Safra kesesi/yolları taşı
Mikrosafra kesesi ± atretik sistik kanallar
Ana safra kanalı obstrüksiyonu
Sklerozan kolanjit
Karaciğer yetmezliği

yılda bir kez karaciğer fonksiyon testlerine (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin) bakılması gereklidir [46,47]. Karaciğer-safra yollarının yapı ve fonksiyonlarını göstermede görüntüleme yöntemlerinden;

- Ultrasonografi
- Hepatobiliyer sintigrafi
- ERCP, MRCP
- Kompute tomografi
- Karaciğer biyopsisi kullanılmaktadır.

Tedavide amaç devam eden hepatik zedelenmeyi, portal hipertansiyon ve siroz komplikasyonlarını önlemektir. Oral safra asit tedavisi KF'li karaciğer hastalarında halen kullanılan tek uygun tedavi yaklaşımıdır. Bir safra asiti olan ursodeoksikolik asit 20 mg/kg/gün dozunda kullanılmakta olup,

- Toksik ve deterjan etkili hidrofobik safra asitleri ile yer değiştirme (safra içindeki konsantrasyonunun bu safra asitleri aleyhine artması)
- Toksik safra asitlerine maruz kalan membranlarda membran stabilize edici etki
- Kalsiyuma bağımlı klor kanallarını stimüle etme
- İmmün düzenleyici etkiye sahiptir [48].

KF'te karaciğer hastalığının izlem ve tedavisinde normal beslenmenin sağlanması çok önemlidir. Kolestazisi olan bebeklerde orta zincirli trigliseridleri içeren mamalar, daha büyük çocuklarda orta zincirli trigliserid yağı kullanılması diyetdeki lipidin bağırsaktan emilimini artırır. Protein alımı dekompanze karaciğer yetmezliği olmadıkça kısıtlanmamalıdır. Yağda eriyen vitaminlerin (vitamin A, D, E, K) durumu 6-12 ay ara ile değerlendirilmeli ve tüm vitamin dozları yemekle ve pankreatik enzimlerle birlikte verilmelidir [7,47].

Portal hipertansiyon KF'te karaciğer hastalığının en sık ve en ağır komplikasyonudur. Ösefagus varisleri, splenomegali, hipersplenizm ve karın ağrısına neden olur. Varis kanaması en korkulan komplikasyondur ve tedavisi KF olmayan hastalardaki gibidir. Dekompanze siroz ve hepatik sentez yetmezliği gelişen hastalar karaciğer transplantasyonu yönünden deneyimli bir merkeze gönderilmelidir [7,46,47]. Karaciğer transplantasyonunun akciğer fonksiyonları, beslenme, kemik mineralizasyonu ve yaşam kalitesine yararlı etkisi mevcut olup, transplantasyon sonrası bir yıllık yaşam oranı %90, beş yıllık yaşam oranı ise %75 olarak bildirilmiştir [49,50]. Zamanlamasında hepatosellüler fonksiyon, portal hipertansiyon ve hipersplenizm yanı sıra pulmoner durum ile nütrisyonel durum birlikte değerlendirilmelidir. Karaciğer zedelenmesi yapan diğer nedenleri önlemek için hepatit A ve B aşısı da mutlaka yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, et al. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16: 871-93.

2. Holsclaw D, Eckstein H, Nixon HH. Meconium ileus: a 20-year review of 109 cases. *Am J Dis Child*. 1965; 109: 101-13.
3. Leonidas JC, Berdon WE, Baker DH, Santulli TV. Meconium ileus and its complications. A reappraisal of plain film roentgen diagnostic criteria. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970; 108: 598-609.
4. Ziegler MM. Meconium ileus. *Curr Probl Surg* 1994; 31: 731-77.
5. Tal A, Carmi R, Chai-Am E, Zirkin H, Bar-Ziv J, Freud E. Familial meconium ileus with normal sweat electrolytes. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24: 460-2.
6. Feingold J, Guillaud-Bataille M. Genetic comparisons of patients with cystic fibrosis with or without meconium ileus. Clinical Centers of the French CF Registry. *Ann Genet* 1999; 42: 147-50.
7. Demir H, Özen H. Kistik fibrozisli hastalarda gastrointestinal sistem bulguları ve tedavisi. In: Dağlı E, Karakoç F; eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 237-46.
8. Hen J Jr, Dolan TF Jr, Touloukian RJ. Meconium plug syndrome associated with cystic fibrosis and Hirschsprung's disease. *Pediatrics* 1980; 66: 466-8.
9. Jensen KG. Meconium-ileus equivalent in a 15-year-old patient with mucoviscidosis. *Acta Paediatr* 1962; 51: 344-8.
10. Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, Oudjhane K. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 233-40.
11. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology* 1981; 81: 1143-61.
12. Constantine S, Au VW, Slavotinek JP. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in adults: a review. *Australas Radiol* 2004; 48: 450-8.
13. Strandvik B. Care of patients with cystic fibrosis. *Ann Nestle* 2006; 64: 131-40.
14. Wyllie R. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Clin Pediatr* 1999; 38: 735-8.
15. Bisset GS, Kirks DR. Intussusception in infants and children: diagnosis and therapy. *Radiology* 1988; 168: 141-5.
16. Holsclaw DS, Rocmans C, Shwachman H. Intussusception in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1971; 48: 51-8.
17. Kirks DR. Air intussusception reduction: "the winds of change". *Pediatr Radiol* 1995; 25: 89-91.
18. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr*. 1995; 127: 681-4.
19. Mac Sweeney EJ, Oades PJ, Buchdahl R, et al. Relation of thickening of colon wall to pancreatic-enzyme treatment in cystic fibrosis. *Lancet* 1995; 345: 752-6.
20. 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.
21. Reichard KW, Vinocur CD, Franco M, et al. Fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 237-42.
22. Heine RG, Button BM, Olinsky A, et al. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 44-8.
23. Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1985; 106: 223-7.
24. Bendig DW, Seilheimer DK, Wagner ML, et al. Complications of gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1982; 100: 536-40.
25. Özen H. Çocuklarda gastroözofageal reflü. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2001; 32: 208-14.
26. Taussig LM, Saldino RM, di Sant'Agnese PA. Radiographic abnormalities of the duodenum and small bowel in cystic fibrosis of the pancreas (mucoviscidosis). *Radiology* 1973; 106: 369-76.
27. Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, Holscher HC. Appendix in children with cystic fibrosis: US features. *Radiology* 2004; 232: 187-9.
28. McCarthy VP, Mischler EH, Hubbard VS, et al. Appendiceal abscess in cystic fibrosis. A diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1984; 86: 564-8.
29. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120: 533-40.
30. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 35-49.
31. Krysa J, Steger A. *Pancreatology* 2007; 7: 447-50.
32. Colombo C. Hepatobiliary complications of cystic fibrosis in infancy and childhood. *Int Semin Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 9: 8-15.
33. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 471-85.
34. Berrocal T, Pajares MP, Zubillaga AF. Pancreatic cystosis in children and young adults with cystic fibrosis: sonographic, CT, and MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1305-9.
35. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 1975; 55: 86-95.
36. Durno C, Corey M, Zielinski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1857-64.
37. Tzetzis M, Kaliakatsos M, Fotoulaki M, et al. Contribution of the CFTR gene, the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cationic trypsinogen gene (PRSS1) to the etiology of recurrent pancreatitis. *Clin Genet* 2007; 71: 451-7.
38. Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 645-52.
39. FitzSimmons SC. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 1996. Annual Data Report. Bethesda, Maryland. August 1997.
40. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1999; 31: 946-54.
41. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, Collins FS, Fitz JG. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 1993; 105: 1857-64.
42. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 529-36.
43. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: S49-55.

44. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 393-9.
45. Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, et al. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. *Pediatrics* 1999; 103: 52-7.
46. Divakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev* 2001; 2: 340-9.
47. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: S1-S13.
48. Balistreri WF. Bile acid therapy in paediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 573-89.
49. Mack DR, Traystman MD, Colombo JL, et al. Clinical denoement and mutation analysis of patients with cystic fibrosis undergoing liver transplantation for biliary cirrhosis. *J Pediatr* 1995; 127: 881-7.
50. Noble-Jamieson G, Valente J, Barnes ND, et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1994; 71: 349-52.