

KİSTİK FİBROZİS

Aydan Kansu*

H. Canan Arab**

Kistik fibrozis (KF), en sık beyaz ırkda görülen ölümcül genetik bir hastalıktır. Orta ve Batı Avrupa'da insidansı 2000 - 2600 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. Daha hafif derecelerde seyreden olguların tanısında ve tedavide sağlanan ilerlemeler ile kistik fibrozisli hastaların ortalama yaşam süreleri de uzamıştır. Günümüzde KF için ortalama yaşam süresi 20 yılın üzerindedir. KF, ekzokrin bezlerin fonksiyon bozukluğu ile seyreden ve pek çok patolojik ve klinik sorunlara neden olan bir hastalıktır. Çoğu hastada çoğul organ tutulumu olmakla birlikte morbidite ve mortaliteden çok büyük oranda pulmoner sistem sorumludur (38).

PATOGENEZ

KF, otozomal resesif kalıtım örneği göstermekle birlikte klinik olarak oldukça heterojen bir hastalıktır. Her ırkda görülmekle birlikte Japonlarda, Hintlilerde, Çinlilerde ve Orta Doğu insanlarında ve zenci ırkda nadirdir.

KF geni, 7. kromozomun uzun kolunun spesifik bir bölgesinde lokalizedir. Rommens ve arkadaşları bu bölgenin 7 q 31 olduğunu ve KF geninin 250.000 baz çifti uzunluğunda olduğunu göstermişlerdir. Hastaların % 70'inde fenilalanin kaybıyla karakterize spesifik bir trinükleotid delesyonu (delta F508) mevcuttur (7,21). KF geni içinde en az beş ayrı mutasyon olduğu ve bunun da klinik prezantasyon farklılığına yol açtığı bilinmektedir (21).

KF'de esas defekt, apikal plazma membranı klor kanalının açılışını kontrol eden regülatuar proteinin (CFTR) aktivasyonundadır. Makromoleküllerin lümenal hidrasyonu sağlanamadığından bronş-

* A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı

** Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi

Geliş Tarihi : 20 Mayıs 1993

Kabul Tarihi : 16 Ağustos 1993

larda ve barsakdaki müköz sekresyon yoğun ve tıkaçıcı karakterde olur. Terdeki elektrolit anomalisi sekretuar lezyonun bir göstergesidir ve muhtemelen tüm epitelyal hücreler etkilenmiştir, ancak klinik olarak pulmoner ve pankreatik yetmezlik ön plandadır (30).

AKCİĞER BULGULARI

Doğumda akciğerler morfolojik olarak normaldir. Ancak erken postnatal dönemde mukus salgılayan bezlerde dilatasyon ve hipertrofi başlar; ilerleyen yaşla progressif bronşiektazi gelişir. Hastalığın ileri dönemlerinde ciddi pulmoner harabiyet söz konusudur; ancak gerçek anlamda amfizem tüm akciğerin % 10'undan daha az bir miktarında görülür. Oluşan bronşiektatik kistlerin plevral alana rüptürü ile pnömotoraks gelişir (31).

Hastaların çoğunda bebeklik döneminde tekrarlayan bronşiolit atakları veya pnömoni mevcuttur. Uygun tedavi yaklaşımları ile hastaların klinik durumlarında belirgin düzelme görülür ve genellikle puberteye dek hastalar durumlarını korurlar. Bronşiektazinin artmasıyla özellikle sabahları olmak üzere öksürük yakınmaları artar. Egzersiz toleransları sınırlanır, çomak parmak gelişir. Hastaların pulmoner bulgularında sıklıkla akut alevlenmeler görülür. Pulmoner status zamanla kötüleşir ve kor pulmonale tablosu yerleşir. Ancak pulmoner hastalığın progresyon hızı hastadan hastaya değişir. Bazı hastalarda son evreye ilk 10 yaşda erişilirken bazılarında erişkin dönemde sadece bronşit, geçici hemoptizi atakları ve üst solunum yolları hastalığı bulguları görülebilir ve hastalar 30-40 yaşlarına kadar önemli bir solunum yetmezliği geliştirmeden yaşamlarını sürdürürler (9).

KF'de kronik bronkopulmoner enfeksiyon progressif pulmoner hasarlanmanın major nedenidir. KF'de patojen mikroorganizmalardan *S. aureus* son yıllarda yerini *P. aeruginosa*'ya bırakmıştır. Bunun nedeni yaygın olarak antistafilokokal antibiotiklerin kullanımı olabileceği gibi KF'lilerin beslenme koşullarının düzelmesi ve yaşam sürelerinin uzaması ile de ilişkili olabilir. *P. aeruginosa* ile kolonizasyon, hastaların çok büyük bir çoğunluğunda progressif pulmoner hastalığın esas sorumlusudur. KF'li hastalardan pek çok başka mikroorganizma da izole edilmiştir. Bunlar *P. cepacia*, *P. maltophilia*, *P. fluorescens*, *Actinobacillus* türleri, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* ve *Serratia* türleri ile *H. influenza*'dır (3).

KF'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, akut pulmoner alevlenmelerin yaklaşık 1/3'ünün fungal, mikobakterial, viral enfeksiyonlarla birlikte olduğunu göstermektedir. Viral patojenler arasında predominant olanlar influenza, parainfluenza ve respiratuar sinsitial virüslerdir. Viral enfeksiyonlar KF'de akciğer hastalığının progresyonuna neden olmaktadır. Influenza A ve B den korumak amacıyla immunizasyon ve amantadin kullanımı böyle çocuklarda faydalı olabilir (29).

KİSTİK FİBROZİSİN AKCİĞER DIŞI BULGULARI

KF, çoğul organ tutulumu ile karakterizedir. Diğer organların tutulumu hastanın prognozunu etkiler.

Pankreas

KF'li hastaların yaklaşık % 85'inde pankreas yetmezliği söz konusudur. Pankreatik hasarlanma fetal dönemde başlar. Pankreatik kanalın obstrüksiyonu ile periduktal inflamasyon, fibrozis ve ekzokrin pankreatik fonksiyon kaybı gelişir. Klinik olarak hastalarda protein-kalori malnutrisyonu mevcuttur. Yağda eriyen vitaminlerin eksiklikleri biyokimyasal olarak gösterilebilir (19).

Tekrarlayıcı pankreatit, KF'in bir bulgusudur ve ter testi yapılması için bir endikasyondur. Ayrıca olguların % 40 kadarında glukoz intoleransı mevcuttur ve ilerleyen yaşla görülme sıklığı artar. Olguların % 20 kadarında pankreas tutulumu ya hiç ilerlemez ya da erişkin döneme kadar ortaya çıkmaz (9). Pankreatik yetmezliği belirgin olmayan hastalarda akciğer tutulumu da hafiftir. Tanı genellikle 20'li yaşlara doğru konulabilir ve prognozları daha iyidir (12).

Gastrointestinal sistem

KF'li hastaların % 10-15'inde yenidoğan döneminde mekonyum ileusu oluşur. Mekonyum ileusunun pankreas fonksiyonu ve barsak sekresyonu bozukluğu nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Olguların yarısı barsak atrezisi, volvulus ya da perforasyon ile komplikedir (14).

Büyük hastalarda tekrarlayıcı distal intestinal obstrüksiyon sık karşılaşılan bir sorundur, mekonyum ileusu eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Etiyolojisi çok açık olmamakla birlikte pankreas yetmezliğinin anormal barsak sekresyonu ve barsak motilitesinde azalma sonucu geliştiği öne sürülmektedir. Kramp şeklinde olan intermittan karın ağrısı, sağ alt kadranda palpe edilen kitle, hassasiyet ve kusma ile

karakterizedir. Gastrointestinal sistem prokinetik ajanı olan cisapride gastrik boşalmayı ve ince barsak geçiş zamanını hızlandırır ve uzun dönemli profilaktik değeri olduğu öne sürülmektedir (22).

Normalde 2 yaşın üzerinde çok nadir görülen invajinasyona KF'li büyük çocuklarda % 1 oranında karşılaşılmaktadır (17). Semptomatolojisi mekonyum ileusu semptomlarına çok benzediğinden tanı gecikmektedir. KF'li hastalarda ilk iki yaş içinde % 20 oranında rektal prolapsus görülebilmektedir. Malnutrisyona bağlı kas tonusunda azalma, intestinal motilite bozukluğu, steatoreye bağlı sık ve fazla miktarda dışkılama ve kronik öksürüğe bağlı karın içi basınç artışı nedeniyle geliştiğine inanılmaktadır. Pankreas enzim desteği ile düzeltilmektedir (14).

KF'de gastro-özefagal reflü çok sık görülür ve özofagial reflüye sekonder olarak özofajit, özofagial striktür ve peptik ülser gelişebilir (35).

Hepatobilier sistem

Otopsi serilerine göre, KF'de 10 yaşından önce karaciğer hastalığı nisbeten nadirdir, adolesan dönemde pik yapar ve 20 yaşından sonra yine sıklığı azalır (34). KF'de karaciğer hastalığı gelişiminde, kolelitiazis, toksik ajanlar, özellikle antibiotikler, safra yolu obstrüksiyonu ve nutrisyonel eksiklikler rol oynamaktadır. Olguların 1/3'ünde safra kesesi fonksiyonu bozuktur, % 25'inde hipoplastiktir ve % 5-10'unda taş görülür (11,13).

Karaciğer hastalığı KF'li hastalarda prognozu kötüleştirmektedir. İleri evre karaciğer yetmezliği olan KF'li hastalarda karaciğer transplantasyonu başarı ile gerçekleştirilmektedir (30). Yenidoğan döneminde obstrüktif tipde sarılık, mekonyum ileusu ile birlikte görülebilmektedir (7). Sarılık koyulaşmış safra ile safra kanallarının tıkanmasına bağlı gelişir ve 2 - 6 ayda düzelir. Steatoz büyük çocuklarda % 30 - 60 oranında görülür ancak klinik bir bozukluk ile birlikte değildir (28).

Fokal biliyer siroz kistik fibrozis için patognomoniktir ve erişkin hastaların % 10 kadarında görülür. Olguların % 2 - 5'i mikronodüler siroza ilerler ve portal hipertansiyon bulguları gelişir. KF'de direkt olarak hepatik parankimal hücreler etkilenmediğinden hepatik fonksiyon genellikle bozulmaz. Hastaların az bir kısmında transaminaz yüksekliği, hipoalbuminemi, hipoprotrombinemi, asit ve sarılık ile karakterize progressif karaciğer yetmezliği oluşur (36).

Hepatomegali, histolojide fibrotik değişikliklerin varlığı, ultrasonografide steatozun saptanması, hepatobilier sintigrafide bilier drenaj bozukluğunu gösteren sintigrafik anomaliler, endoskopik retrograd kolanjiografide saptanabilen anormal intrahepatik kanal paterni tanıda yol gösterici olmaktadır (13,27).

Son yıllarda kronik karaciğer hastalıklarında oral safra asidi tedavisi konusu gündeme gelmiştir. Hidrofobik ve hidrofilik olan safra asitlerinden, potansiyel olarak toksik olan hidrofobik endojen safra asitlerinin hepatoselüler birikimi hastalarda karaciğer hasarını başlatabilmekte ya da arttırabilmektedir. Bu toksik etkiyi azaltabilmek amacıyla safra asidi havuzunun daha hidrofilik olan safra asitleri «ursodeoksikolik asit (UDCA)» ile oluşturmak fikri ileri sürülmüştür. KF'li çocuklar ve genç erişkinlerdeki karaciğer hastalığında erken dönemde UDCA uygulanmasının faydalı etkileri bildirilmiştir (5,6).

Nütrisyon

KF'li hastalarda, malabsorbsiyon, kronik akciğer hastalığı ve beslenmenin azalması nedeniyle çeşitli nütrisyonel erişkinlikler gelişmektedir. Malnütrisyon nedeniyle de bağışıklılık sistemi bozulmakta ve böylece akciğer enfeksiyonlarına duyarlılık artmaktadır. Olguların % 85'inde pankreatik lipaz üretiminin son derece azalmasına bağlı olarak yağ ve protein sindirim bozukluğu gelişir (15).

KF'li hastaların 3 ay gibi kısa aralıklarla boy ve beden ağırlığı açısından kontrollerinin yapılması gerekmektedir. Malnütrisyon önceden ağırlık sonra büyüme etkilenir. Agresif nütrisyonel yaklaşım programıyla normal büyüme sağlanabilmektedir. Pankreatik enzim replasmanına bebeklikten itibaren başlanmalıdır. Yoğun nütrisyonel desteğe cevap vermeyen hastalara, geceleri nazogastrik besleme uygulamaları, total parenteral nütrisyon, gastrostomi ya da jejunostomi ile beslenme denenebilir (4,15,26).

Vitamin eksikliği nadiren klinik belirti verir. Ancak K vitamini eksikliğine bağlı kanama diatezi ve E vitamini eksikliğine bağlı nörolojik bulgular bildirilmektedir. Bu nedenle steatoresi olan hastalara yağda eriyen vitaminler normal dozun iki katı olarak verilmelidir. Terle aşırı kayıp nedeniyle hiponatremi, hipokalemi, hipokloremi ve metabolik alkaloz gelişebilir. Hastaların çoğunda eser element düzeyleri normaldir. Demir eksikliği tipinde anemi oldukça sıktır ve hastalar Fe tedavisinden yarar görürler (20).

Reprodüktif sistem

KF'li hastalarda puberte sıklıkla gecikmiştir. Erkeklerin % 98'i, vas deferens obstrüksiyonuna bağlı olarak infertildir. Hormonal fonksiyonlar ve sekonder seksüel karakterler normaldir. KF'li kızların ise ancak % 20-30'u fertildir (37).

TANI

Tanı için öncelikle hastanın KF olabileceğini akla getirmek gereklidir. KF tanısı klinik ve laboratuvar bulgulara dayanır. Bu bulgular :

1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
2. İntestinal malabsorbsiyon
3. Terle elektrolit kaybı
4. Aile öyküsü
5. Doğumda mekonyum ileusu varlığı
6. Azospermiye bağlı erkeklerde infertilite
7. Solunum yollarında *S. auerus* ya da *P. aeruginosa* varlığı

KF'li çocukların çoğunda tekrarlayıcı, progressif alt solunum yolu semptomları öyküsü, yağlı, bol miktarda ve pis kokulu dışkılama, malnutrisyon ve gelişme geriliği mevcuttur. Olguların sadece % 20 sinde aile öyküsü bulunur. KF kliniği son derece değişkenlik gösterir ve ortaya çıkış yaşı bebeklikten erişkin döneme kadar geniş bir yaş grubunu içerir.

1950'lerden beri KF tanısında kullanılan esas metod terde Cl düzeyinin yüksek olduğunun gösterilmesidir. Günümüzde bu amaçla kantitatif pilokarpin iyontofrez ter testi uygulanmaktadır. KF kliniği ile uyumlu bulgular yanında terde çocuklarda 60 mEq/L, erişkinlerde 50 mEq/L nin üzerinde klor düzeyinin saptanması KF tanısı için yeterlidir. Olguların % 1-2 sinde terde klor düzeyi 50-60 mEq/L arasında, yani sınırdadır bulunur (18). Bu hastalarda hem pankreatik yetmezlik hem de daha hafif derecede akciğer tutulumu söz konusudur. KF'nin diğer organ tutulumlarının bulunması, balgamda *Pseudomonas kolonizasyonunun* gösterilmesi tanıyı destekler.

Belirgin semptomların ortaya çıkmasından önce KF tanısı koyabilmek amacıyla çeşitli neonatal tarama testleri geliştirilmiştir. In utero olarak pankreatik obstrüksiyon, fetal dolaşma pankreatik enzimlerin sızmasına neden olur. Sonuç olarak tüm KF'li çocuklarda serum immunoreaktif tripsinojen düzeyleri yüksektir. Bu yöntemle geniş kitle

taramaları yapılabilmekte ve erken tanı mümkün olmaktadır. Günümüzde RFLP (restriction fragment length polymorphism) analizi yöntemiyle prenatal dönemde KF homozigotları belirlenebilmektedir (24).

DEĞERLENDİRİME VE İZLEM

Hastanın durumunu belirlemek ve tedaviye cevabı denetleyebilmek amacıyla en sık kullanılan skorlama sistemi Shwachman-Kulczycki yöntemidir. Bu yöntem; hastayı aktivite düzeyi, beslenme durumu, fizik muayene bulguları ve akciğer grafisi bulgularına göre puanlama esasına dayanır.

Her kontrolde nasal polip olasılığı açısından nasal muayene de dahil olmak üzere tam bir fizik muayene yapılmalıdır. En az yılda bir kez solunum fonksiyon testleri ve kan gazları denetlenmelidir. Yakınması olmayan hastalara yılda bir kez, klinik endikasyon varsa daha sık aralıklarla kültürler için nazofaringeal mukoza sekresyonundan örnekler alınmalıdır. Her yıl akciğer grafisi yenilenmeli ve KF tutulumu açısından derecelendirilmelidir.

TEDAVİ

Pek çok organın olaya eşlik etmesi, klinik bulgulardaki değişkenlik ve hastalığın ölümcül olması nedeniyle tedavi yaklaşımları en iyi KF konusuna özel olarak ağırlık vermiş merkezlerde yapılmaktadır.

Kronik endobronşial kolonizasyon progressif akciğer hastalığının primer nedenidir. Uzun yıllardan beri antibiotik tedavisi KF'e yaklaşımda esastır ve agresif antimikrobial tedavi ile yaşam süreleri uzamıştır. En sık enfeksiyon nedeni olan *P. aeruginosa* için aşılama girişimleri şimdilik başarısızlıkla sonuçlanmıştır (25). KF'de kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu için tedavide sıklıkla kullanılan antibiotikler Tobramycin, Piperacillin, Cefsulodin, Ceftazidime, Aztreonam, Thienamycin ve Calistin'dir. Kinolon derivelerinin geliştirilmesiyle oral antipseudomonal tedavi mümkün olmuştur (16).

Müköpürülen sekresyona bağlı olarak hava yollarında tıkanma ve atelektazi gelişir. KF'de bronkodilatatör tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Sempatometik ajanların kullanımıyla mukosilier fonksiyonların düzeldiği belirtilmiştir. Pulmoner fizyoterapi tedavisinin hastaların prognozunu iyileştirici bir etkisi vardır. Son yıllarda KF'li hastalara uygulanan akciğer transplantasyonu ile kısa dönemli survivin % 70-80 dolayında olduğu bildirilmektedir (33).

Günümüzde KF'lilerde pulmoner hasarlanma gelişiminde immun sistemin sürekli antijenik stimülasyonu ile oluşan inflamatuvar sürecin rolü üzerinde durulmaktadır (10). Dağlı ve arkadaşlarının raporladıkları belirgin yüksek s/L- α R (İnterlökin α reseptörünün solubl formu) konsantrasyonu bu hastalardaki T-hücre aktivasyonunu göstermektedir (8). Bu görüşlere dayanılarak KF'li hastalarda prednizolon tedavisi kullanılmakta ve pulmoner fonksiyon, morbidite ve gelişim açısından olumlu sonuçlar alınmaktadır (1).

Moleküler genetikte son yıllarda hızla kaydedilen ilerlemeler kistik fibrozisde düzeltici tedavinin geliştirileceği ve gen replasman tedavisinin uygulanabileceği konusunda umut vermektedir. CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) cDNA'nın retroviral transferinin hava yolları epitelyal hücrelerine yöneltilebileceği ve böylece hastalığın akciğer hasarlanmalarını düzeltebileceği düşünülmektedir (2)

ÖZET

Kistik Fibrozis otozomal ressesif kalıtımla geçen ve ekzokrin bezlerin fonksiyon bozukluğu ile seyreden; çoğul organ tutulumlu, ölümcül bir hastalıktır. Eskiden yalnızca çocukluk döneminin hastalığı olduğu düşünülürken, günümüzde tanı ve tedavi imkanlarının artması ile ortalama yaşam süresi 20 yıla çıkmıştır. Hastalığın prognozunu daha çok pulmoner tutulum belirler. Bu nedenle hastaların takiplerinde pediatrist ve göğüs hastalıkları uzmanlarının işbirliği önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler : Kistik fibrozis

SUMMARY

Cystic Fibrosis

Cystic fibrosis is an autosomal recessive inherited multisystem disease which manifests with exocrine gland functional deficiency. Previously it was regarded as an inherited fatal condition of infancy and childhood, recently due to advanced diagnostic methods and treatment modalities mean age of survival increased up to the twenties. As the prognosis depends mostly on pulmonary disease, the pediatricians and pulmonologists should be in cooperation in the management and treatment of these patients.

Key Words : Cystic fibrosis

KAYNAKLAR

1. Auerbach HS Williams M Kirkpatrick JA et al : Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet* 2 : 686, 1985.
2. Barnett KE : More news on the cystic fibrosis gene. *Gastroenterology* 100 : 843, 1991.
3. Bauernfeinde RM Bertele RM Harms K et al : Qualitative and quantitative microbiological analysis of sputa of 102 patients with cystic fibrosis. *Infection* 15 : 270, 1987.
4. Boland MP Stoski DS MacDonald NE Soucy P et al : Chronic jejunostomy feeding with a nonelemental formula in undernourished patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2 : 232, 1986.
5. Colombo C Setchell KDR Podda M et al : The effects of ursodeoxycholic acid therapy in liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 117 : 482, 1990.
6. Cotting J Lentze M Reichen J : Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and long standing cholestasis. *Gut* 31 : 918, 1990.
7. Cutting GR Kasch LM Rosenstein BJ et al : A cluster of cystic fibrosis mutations in the first nucleotide binding domain of the cystic fibrosis conductance regulator protein. *Nature* 346 : 366, 1990.
8. Dağlı E Warner JA Besley CR Warner JO : Raised serum soluble interleukin- α receptor concentrations in cystic fibrosis patients with and without evidence of lung disease. *Arch Dis Child* 67 : 479, 1992.
9. Di Sant'Agnese P and Davis PB : Cystic fibrosis in adults. *Am J Med.*, 66 : 121, 1979.
10. Doring G Albus A Hoiby N : Immunologic aspects of cystic fibrosis. *Chest* 91 : 109, 1988.
11. Ferrari M Colombo C Sebastio G et al : Cystic fibrosis patients with liver disease are not genetically distinct. *Am J Hum Genet* 48 : 815, 1991.
12. Gaskin K Gurwitz D Durie PR et al : Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis, with normal fat absorption. *J Pediatr* 100 : 857, 1982.
13. Gaskin K Waters DLM Howman-Giles R et al : Liver disease and common bile-duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 318 : 340, 1988.
14. Gross K Desanto A Grosfeld JL et al : Intra-abdominal complications of cystic fibrosis. *J Pediatr Surg*, 20 : 431, 1985
15. Hoffman RD Isenberg JM and Powell GK : Carbohydrate malabsorption is minimal in school-age cystic fibrosis in children. *Dig Dis Sci*, 32 : 1071, 1987.
16. Hoiby N Koch : *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and its management. *Thorax* 45 : 881, 1990.
17. Holmes M Murphy V Taylor M Denham B : Intussusception in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 66 : 726, 1991.
18. Huff DS Huagn NN and Arey JB : Atypical cystic fibrosis of the pancreas with normal levels of sweat chloride and minimal pancreatic lesions. *J Pediatr* 94 : 237, 1979.

19. Imrie JR Fagan DG and Sturgess M : Quantitative evaluation of the development of the exocrine pancreas in cystic fibrosis and control infants. *Am J Pathol.* 95 : 697, 1974.
20. Kelleher J : Laboratory measurement of nutrition in cystic fibrosis. *JR Soc Med* 80 (suppl 15) : 25, 1987.
21. Kerem BS Rommens JM Buchanan JA et al : Identification of the cystic fibrosis gene : Genetic analysis. *Science*, 245 : 1073, 1989.
22. Koletzko S Corey M Ellis L Spino M Stringer DA Durie PR : Effects of cisapride in patients with cystic fibrosis and distal intestinal obstruction syndrome, *J Pediatr* 117 : 815, 1990.
23. Kopel F : Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis *Gastroenterology* 62 : 483, 1972.
24. Kuzemko JA : Screening early neonatal diagnosis and prenatal diagnosis. *JR Soc Med* 79 (Suppl 12) : 2, 1986.
25. Langford D'I and Hiller J : Prospective, controlled study of a polyvalent Pseudomonas vaccine in cystic fibrosis-three year results. *Arch Dis Child*, 59 : 1131, 1984.
26. Mansell AL Andersen JC Muttart CR et al : Short term pulmonary effects of total parenteral nutrition in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 104 : 700, 1984.
27. Nagel RA Westaby D Javaid A et al : Liver disease and bile duct abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Lancet* 2 : 1422, 1989.
28. Park RW and Grand RJ : Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis, a review. *Gastroenterology*, 81 : 1143, 1981.
29. Pribble CG Black PG Bosso JA Turner RB : Clinical manifestations of exacerbations of cystic fibrosis associated with nonbacterial infections. *J Pediatr* 117 : 206, 1990.
30. Ringe D Petsko GA : Cystic fibrosis, a transport problem? *Nature* 346 : 312, 1990.
31. Sabonya RE and Taussing LM : Quantitative aspects of lung pathology in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*, 134 : 290, 1986.
32. Schwachman H Lebenthal E Khaw K : Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes, *Pediatrics* 55 : 86, 1975.
33. Scott J Higgenbottom J Hutter J et al : Heart-Lung transplantation for cystic fibrosis. *Lancet* 2 : 192, 1988.
34. Scott-Jupp R Larna M Tanner MS : Prevalance of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 66 : 698, 1991.
35. Scott RB O'Laughlin EV Gall DG : Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 106 : 223, 1985.
36. Tanner MS : Current clinical management of hepatic problems in cystic fibrosis. *J Soc Med* 79 : 30, 1986.
37. Taussing LM Lobeck CC Di Sant'Agnese PA et al : Fertility in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 287 : 587, 1972.
38. Wood RE Boat TF Doershuk CF : Cystic fibrosis, *Am Rec Respir Dis*, 113 : 841, 1976.