

DOI: 10.4274/tpa.45.105

Mekonyum ileusunun 12 ay altında tanı alan kistik fibrozlu hastalarda klinik seyire etkisi

Effect of meconium ileus on the clinical prognosis of patients with cystic fibrosis diagnosed at younger than 12 months

Sevgi Pekcan, Nural Kiper*, Mehmet Köse**, Ayşe Tana Aslan***, Nazan Çobanoğlu*, Ebru Yalçın*, Deniz Doğru*, Uğur Özçelik*

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi, Ankara, Türkiye

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

***Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Mekonyum ileusu kistik fibrozda %10-20 oranında görülür. İlk tanı bulgularından biridir. On iki ay altında tanı alan kistik fibrozlu hastalarda mekonyum ileusu varlığının seyire etkisini mekonyum ileusu olmayan grup ile karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümünde 1987-2005 yılları arasında 12 ay altında mekonyum ileusu ile kistik fibroz tanısı alan 22 (11K/11E) hasta ile diğer nedenlerle tanı alan 192 (85K/107E) hastanın demografik, klinik özellikleri, kolonizasyonları, solunum işlevleri, hastaneye yatış sayıları, mutasyon tipleri ve takip süreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların son vücut kitle indeksi, yaş, zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volüm (FEV1), vücut ağırlığı ve boy persantilleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu, *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu, mutasyon analizi arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken, bronşektazi gelişiminin ve psödo-Bartter sendromu sıklığının mekonyum ileusu olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu.

Çıkarımlar: Bu hastalar çok merkezli olarak ve ortak tedavi yaklaşımıyla tedavi edilip, takip edildiğinde erken tanı alan mekonyum ileusu olan ve olmayan grup arasında önemli fark yaşanmamaktadır. Mekonyum ileusu kistik fibrozda kötü seyir işareti değildir. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 105-10*)

Anahtar sözcükler: Çocuk, kistik fibroz, mekonyum ileusu

Summary

Aim: Meconium ileus (MI) is an early clue to the diagnosis of cystic fibrosis (CF) and it occurs in about 15-20% of CF patients. To determine the possible prognostic factors in patients with cystic fibrosis with and without MI.

Material and Method: The sample consisted of 214 patients with CF diagnosed at younger than 12 months admitted to the pediatric pulmonology unit over a period of 18 years between January 1987 to December 2005. 22 patients presented with MI (MI group), 192 patients had non MI (nonMI group). Demographic, clinical, nutritional and laboratory data were obtained.

Results: There were 11 female, 11 male patients in MI group, 85 female and 107 male patients in nonMI group. A statistically significant difference was not observed between the groups studied regarding the following variables: BMI, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* colonisations, mutation types, respiratory functions assessed by FEV1, lung findings. Pseudo-Bartter's syndrome and progression to bronchiectasis were detected higher in nonMI group statistically.

Conclusions: There is no prognostic difference between two groups when these patients are diagnosed early and followed-up by a multidisciplinary action and a collective treatment approach. The results of the present study suggest that meconium ileus is not an indication of a more severe phenotype of cystic fibrosis. (*Türk Arch Ped 2010; 45: 105-10*)

Key words: Child, cystic fibrosis, meconium ileus

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevgi Pekcan, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Tel.: +90 332 223 70 86 E-posta: sevgipekcan@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 19.10.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.03.2010

Giriş

Yenidoğanda mekonyum ileusu (Mİ) karın şişliği, kusma, 24 saatte mekonyum çıkışında gecikme ile belgindir. Mekonyum ileuslarında %24 ile %43 oranında kistik fibroz (KF) saptanmıştır (1). Tanısı yenidoğan döneminde Mİ varlığı (Mİ+), yenidoğan taraması aile öyküsü, daha sonraki dönemde gelişme geriliği, sindirim sistemi ve solunum sistemi bulguları ile konur. Kistik fibrozlu hastalarda, yaşam için özellikle sindirim sistemi bulgularının varlığının solunum sistemi bulgularının varlığına göre seyir açısından daha anlamlı olduğu düşünülmüştür. Kistik fibrozda Mİ sıklığı %7-20 arasında değişmektedir (2-4).

Kistik fibrozda erken tanının seyir üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Mİ ile tanı alan çocuklarda solunum işlev testlerinin azalması ve akciğerin radyolojik bulguları gibi akciğer bulgularının kötüleşmesinin gösterilmesi de Mİ'nin KF'nin daha ciddi bir şekli olduğunu düşündürmüştür (5).

Mekonyum ileusu ile tanı konulan KF'li hastaların akciğer bulgularının, akciğere ait yakınmaları ile tanı konan hastalara göre daha yavaş ilerlediği saptanmıştır (6). Ayrıca Mİ ile tanı alan hastalarda beslenme, akciğer hastalığı, sindirim sistemi tutulumu, karaciğer tutulumu açısından fark saptanmazken bazı araştırmacılar tarafından bu hastalarda karaciğere ait anomalilerin daha sık olduğu gösterildi.

Mekonyum ileusunun eşlik ettiği bulguları kötüleşen akciğer hastalarının durumunun KF genotipi ile açıklanabileceği düşünülmüştür. G551D ve R117H mutasyonunun olduğu durumda Mİ az görülürken, ΔF508 ve G542X mutasyonu varlığında ise Mİ'nin daha çok görüldüğü gözlenmiştir (7,8).

Biz de bu çalışmada bir yaş altında tanı alan Mİ (+) ve Mİ(-) ve bir yaş altında erken tanı alan hastaların KF mutasyonları, vücut kitle indeksi (VKİ), büyüme, mikrobiyal kolonizasyonları, hastanede yatış sıklığı, takipteki VKİ, zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volümleri (FEV₁) karşılaştırıp Mİ'nin KF'li hastalarda kötü seyir değeri taşıyıp taşımadığını ve her iki grup arasında mutasyon bakımından fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü'nde 1987-2005 yılları arasında 12 ay altında KF tanısı alıp takip edilen 214 hastadan Mİ tespit edilen 22 hasta ile diğer nedenlerle tanı alan 192 hastanın klinik özellikleri, kolonizasyonları, hastaneye yatış sıklıkları ve büyümelerini karşılaştırdık. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastalarda KF tanısı, klinik bulgular, Gibson Cook yöntemi ve/veya pilokarpin elektroforez yöntemiyle ölçülen iki pozitif ter testi ve/veya mutasyon tespiti ile konulmuştur. Hastalar 3-6 ay aralıklarla (ilk yıl ayda bir, daha sonraki dönemde 3-6 ay aralarla olacak şekilde) kontrole gelmişti. Mekonyum

ileusu bulgusu ve diğer bulgularla tanı alan KF'li tüm çocuklar aynı klinikte aynı tedavi yöntemleri ile aynı zaman sürecinde takip ve tedavi edildi.

Hastaların anne baba akrabalığı, kardeş KF varlığı, tanı anında boy, ağırlık ölçümleri, boy ve ağırlık persantilleri, VKİ, akciğer bulguları, malnütrisyon varlığı, anemi, transaminazların seviyesi, takip süreleri, takip sırasındaki balgam kültürleri, bronşektazi varlığı, hastanede yatma durumları, psödo-Bartter gelişimi, karaciğer tutulumu, son yaşları, son vücut ağırlığı, boy ölçümleri ve persantilleri ile VKİ'leri geriye dönük olarak karşılaştırıldı. Altı yaşından sonra yapabilenlerde solunum işlev testleri yapıldı ve FEV₁ değerleri karşılaştırıldı. CFTR genotipleri incelendi ve Mİ (+) grup ile Mİ (-) ve erken tanı alan grup karşılaştırıldı. Mutasyon analizinde 37 mutasyon çalışıldı, ΔF508 homozigot, heterozigot, diğer ve tesbit edilemeyenler olanlar olarak belirlendi. Kronik kolonizasyon son bir yıl içinde kültürde en az bir ay aralıklarla arka arkaya alınan üç farklı kültürde aynı mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlandı. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu Mİ (+) grupla Mİ (-) grup arasında karşılaştırıldı. İstatistik verileri SPSS veri tabanında çalışıldı. Sayısal değerlere student t testi, tekli değerlere ki kare testi uygulandı.

Bulgular

Bir yaş altında KF tanısı alan hastalarımızdan 22'si Mİ (+), 192'si ise diğer bulgular ile tanı alan hastalardan oluşmuştu. Mekonyum ileusu ile tanı alan hastaların 11'i kız, 11'i erkek, Mİ (-) olmadan başvuran hastaların ise 85'i kız, 107'i erkekti.

Mekonyum ileuslu hastaların tanı vücut ağırlığı persantili -3p ile 25p arasında (-3-10p), Mİ (-) grupta (-3p ile 95p arasında (-3-10p) idi. Tanı boy persantili Mİ (+) grupta -3p ile 25-50p arasında (-3-10p), Mİ (-) grubunda -3p ile 95p (-10p) idi. Mekonyum ileuslu grubun tanı VKİ'si 8,9-18,7 (12,32±2,36), Mİ (-) grubun ise 9-20 (12,69±2,17) idi.

Son VKİ Mİ (+) grupta 10,21-29,06 (15,97±3,66) (ortanca 15,78) Mİ (-) grupta 9,16-28,01 (15,33±2,65) (ortanca 12,77) idi. Son yaşları Mİ (+) grupta 2-193 ay (45±47) (ortanca 29 ay) , Mİ (-) grupta 1-216 ay (56±54) (ortanca 37 ay) ay idi. Son vücut ağırlığı persantili Mİ (+) grupta ~10p-25p, Mİ (-) grupta ~10p idi. Son boy persantili ise Mİ(+) grupta ve Mİ (-) grupta ~10-25p idi. Mekonyum ileus'lu grupta solunum işlev testi yapabilen beş hastada son FEV₁ 70-96 (87±40), Mİ (-) grupta solunum işlev testi yapabilen 49 hastada son FEV₁ 25-133 (75±36) idi.

Hastaların izlem süresi Mİ (+) grupta 0-181 (41±46) (ortanca 26 ay) ay, Mİ (-) grupta 0-259 (52±151) (ortanca 33) ay idi. Hastalardan Mİ (+) grupta *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu üç hastada, Mİ (-) grupta ise 20 hastada mevcuttu. *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu ise Mİ (+) grupta üç, Mİ (-) grupta 23 hastada vardı.

Mekonyum ileuslu grupta akciğer enfeksiyonu nedeniyle yatan hasta sayısı 13, Mİ (-) grupta 113 idi, akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatış sayısı ise Mİ (+) grupta 27, Mİ (-) grupta 293 idi. Aynı şekilde psödo-Bartter (PSB) nedeniyle hastanede yatan M (+) KF sayısı 12, Mİ (-)'li 117 idi, PSB nedeniyle hastanede yatış sayısı Mİ(+) grupta 24, Mİ (-) grupta 205 idi. Hastaların son taki-

binde Mİ (+) iki hastada, Mİ (-)'li 78 hastada bronşektazi saptandı. Karaciğer hastalığı Mİ (+) grupta iki, Mİ(-) grupta altı hastada saptandı. Takipte Mİ (+)'li grupta ölen olmadı, Mİ (-)'li grupta ise sekiz KF'li hasta kaybedildi. Hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Kardeş öyküsü Mİ (+) grupta bir, Mİ (-) grupta 32 hastada mevcuttu. Anne-baba akrabalığı Mİ (+) grupta dokuz, Mİ (-) grupta 81 hastada vardı.

Mekonyum ileusunun sık gözleendiği G542X mutasyonu Mİ (+)'li grupta saptanmadı, Mİ (-) grupta iki hastada homozigot, iki hastada heterozigot olarak saptandı. Yine Mİ (+)'li-ğinin sık gözleendiği ΔF508 mutasyonu Mİ (+)'li grupta dört hastada homozigot, dört hastada heterozigot, Mİ (-)'li grupta 23 hastada homozigot, 43 hastada heterozigot olarak bulundu. Mekonyum ileusunun az görüldüğü G551D ve R117H mutasyonu her iki grupta da saptanmadı (Tablo 2).

Tanı akciğer bulguları, malnütrisyon, anemi, anne baba akrabalığı, kardeş öyküsü arasında ve mutasyon analizi, ΔF508 homozigot ve heterozigot mutasyonları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Mekonyum ileuslu KF'de sık görülen tanı kilosunda düşüklük ve VKİ'de iki grup arasında fark saptanmadı. Hastaların tanı boyları Mİ (-) grubunda Mİ (+) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastaların son VKİ, yaş, FEV₁, vücut ağırlığı ve boy persantilleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu, *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu, karaciğer tutulumu arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken, bronşektazi gelişiminin ve PSB tablosunun Mİ (-) grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu.

Tartışma

Kistik fibrozda yeni doğan döneminde Mİ ilk bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Ulusal Kistik Fibroz Vakfı, kayıtlarında 17 857 hastada Mİ sıklığını %16 bulmuştur (11). 1979-1991 yılları arasında Mİ KF'den ölümlerin %1-2'sini oluşturmaktadır (12). Fush ve Langeda (13) benzer ölüm oranı bildirmişlerdir. Kistik fibrozun erken tanısının hastalanma oranını azalttığı ve ileriki yaşamda beslenme durumunun iyileşmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir (9). Waters ve ark.'ları (10) KF'de erken tanının ve Mİ'nin hastalığın seyrinde önemli olduğunu düşünmüştür. Yenidoğan döneminde Mİ bulguları olan KF'lilerde klinik

Tablo 1. On iki ay altında tanı alan mekonyum ileuslu hastalar ile mekonyum ileusu olmayan kistik fibrozlu hastaların özellikleri

Özellikler	Mekonyum ileuslu hastalar	Mekonyum ileusu olmayan hastalar
Hasta sayısı	22	192
Cins K/E	11/11	85/107
Tanıdaki vücut kitle indeksi	8,9-18,7 (12,32±2,36)	9-20 (12,69±2,17)
Ortalama izlem süresi	0-181 (41±46) ay	0-259 (52±151)
<i>Staphylococcus aureus</i> kolonizasyonu	3	20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> kolonizasyonu	3	23
Akciğer enfeksiyonu ile yatış	27	293
Akciğer enfeksiyonu ile yatan hasta sayısı	13	116
Psödo-Bartter sendromu ile yatış	24	205
Psödo-Bartter sendromu ile yatan hasta sayısı	12	117
Son vücut kitle indeksi	10,21-29,06 (15,97±3,65)	9,16-28,01 (15,33±2,65)
Karaciğer tutulumu	2	6
Bronşektazi	2	78
Osteoporoz	1	2
VKİ 18↑	4	23
VKİ 16-18	5	51
VKİ 14-16	7	66
VKİ 14-10	3	47
VKİ 10↓	-	5
Akrabalık	9	81
ΔF508 homozigot	4	23
ΔF508 heterozigot	4	43
G542 homozigot	-	2
G542heterozigot	-	2
Tanıdaki beyaz küre	6800-26600	5500-33100 (12600±4987)
Son FEV ₁	5 hasta 70-96 (87±40)	49 hasta 25-133 (75±36)
Son yaş	2-193 (45±47)	1-216 (56±54)
Tanı SGOT	21-669 (91±113)	3-737 (71±75)
Tanı SGPT	9-816 (91±173)	13-497 (64±63)
Kardeş öyküsü	1	32
Ölüm	0	8

Tablo 2. Mekonyum ileuslu ve mekonyum ileusu olmayan grubun mutasyon özellikleri

Mutasyon	Mİ (+)	Mİ (-)
ΔF508 homozigot	4	23
ΔF508 heterozigot	4	43
G542X	0	2
G551D		2 (heterozigot)
R117H	0	0

gidişin etkileneceğine ve bu etkinin olumsuz yönde olacağına dair bulgular, tarama ile tanı alan KF'ler kontrol grubu olduğunda saptanmıştır. Mekonyum ileusu ile malnütrisyon arasında ise açık bir ilişki saptanmıştır (19). Bizim çalışmamızda Mİ ile KF tanısı koyulan bir yaş altı 22 çocukla, yine bir yaş altında diğer bulgularla tanı alan 192 KF'li çocuk hasta seyir açısından ve büyüme açısından değerlendirildi ve her iki grupta VKİ, mutasyon analizi, *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu, *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu, akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatış arasında herhangi bir fark saptanmadı. Sadece Mİ (-) grupta bronşektazi gelişimi ve PSB daha sıkı ve tanı boylarının da Mİ (-) grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Literatürde bazı mutasyon tipleri ile Mİ'nin birlikteliğinin daha sık gözlemlendiği, bazı mutasyonlarla birlikteliğinin ise daha az olduğu belirtilmiştir. Oliveira'nın (15) çalışmasında dokuz Mİ (+)'li hastanın üçünde de ΔF508 homozigot saptandı. Aynı çalışmada Mİ (-) grupta %12 homozigot, %24 heterozigot ΔF508 mutasyonu saptandı ve takip süresince %24 Mİ (+)'li hasta öldü ve Mİ'nin seyirde ölüm için ciddi olduğu düşünüldü. Mekonyum ileusu olmayan grupta yaşam süresi 62±14 iken, Mİ (+)'li grupta 32±18 idi. Bu hastaların yaşam sürelerinin de kısa olduğu görüldü (15).

Bazı çalışmalarda ciddi mutasyon taşıyan hastalarda Mİ oluşabileceği düşünülmüştür (8,16). G551 D ve R117 H mutasyonunda Mİ görülme sıklığı azalmış iken ΔF508 ve G542X mutasyonunda Mİ daha sık görülmüştür. Fakat bizim çalışmamızda ΔF508 homozigot ve heterozigot grupta Mİ (+) ve Mİ (-) grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmadı.

Literatürde Mİ'nin eşlik ettiği ve akciğer belirti ve bulgularının belirgin olduğu durum KF'li hastaların genotipi ile açıklanabilir. Yenidoğan taraması ile tanı alan ΔF508 homozigot mutasyonlu çok küçük çocuklarda diğer fenotiplerle karşılaştırıldığında, daha erken solunum yolu tıkanma bulguları gösterilmiştir (14). Aynı zamanda Mohon ve ark.'larının (14) çalışmasında çok küçük yaşta tanı alan ΔF508 homozigot mutasyonu olan KF'li çocuklarda, diğer genotiplere göre erken solunum yolu tıkanma bulguları saptanmıştır (7,8,14,15).

Kistik fibrozda kardeş çalışmaları kromozom 19'da Mİ için düzenleyici genlerin olduğuna işaret etmiştir (17). Mekonyum ileusu öyküsü olan çocuklardaki daha ciddi akciğer hastalığının varlığını düzenleyici genlerle açıklamaya çalışmışlardır (18). İlk çocukta Mİ varsa diğer kardeşde Mİ olmaya eğilim artmış olarak bulunmuştur (5,10). Bizim çalışmamızda anne baba akrabalığı ve kardeş KF varlığı arasında Mİ (+)'li grupla Mİ (-)'li grup arasında belirgin fark saptanmamıştır.

Mekonyum ileusluların boyu literatürde zamanında doğmuş bebeklerde ciddi olarak uzun olarak bulunmuştu ve boy Z skoru fazla idi. Bizim hastalarımızın da tanı dö-

neminde boy persantilleri erken tanı alan diğer gruba göre yüksek bulundu. Literatürde doğum kiloları arasında iki grup arasında fark yoktu. Ağırlık Z skoru tüm Mİ'li hastalarda Mİ (-) olanlardan düşüktü. Bu istatistik olarak beslenme değişiklikleri ile ilişkili ciddi istatistik farkı gösteriyordu (16). Kerem ve ark.'larının (4) çalışmasında ise Mİ (+)'lilerde genellikle doğum ağırlığı Mİ (-)'den daha düşüktür. Mekonyum ileuslu grupta distal intestinal tıkanıklık, karaciğer büyüklüğü, dalak büyüklüğü, KF ilişkili diabetes mellitus ve karaciğer transaminaz değerleri ve kan şekerinde fark yoktu. Literatürde ölüm oranlarında da her iki grup arasında fark saptanmamıştı (5). Yalnız bu çalışmada beslenme durumu iyi olmasına rağmen akciğer bulguları ciddi olarak kötü idi ve FEV₁ belirgin olarak düşüktü. Aynı zamanda solunum yolu bakteriyel kolonizasyon özelliği Mİ (+)'li grupla kontrol grubu arasında farklı değildi (5). Bizim çalışmamızda ise Mİ (+) grupta FEV₁'de ve solunum yolu bakteriyel kolonizasyonunda Mİ (-)'e göre herhangi bir fark saptamadık. Aynı zamanda erken dönemde tanı alan bu iki grupta büyümede, VKİ'de de fark yoktu. Bunu da her iki grubun erken dönemde tanı alınca aynı sıklık ve aynı protokolle takip ve tedavi edilmelerine ve erken solunum yolu mikroorganizma saptanmasında yoğun antibiyotik tedavi almalarına, uygun fizyoterapi yapmalarına bağlı olabileceğini düşündük. Bronşektazi gelişimindeki Mİ (-) grubunda anlamlı olarak fark olmasını ise kolonizasyon ve hastanede akciğer enfeksiyonu nedeniyle yatışta fark olmaması nedeniyle tam olarak açıklayamadık.

Literatürde önceki yıllarda Mİ (+)'liler daha çok intravenöz tedavi almak için hastaneye yatırılmışlar fakat Mİ (-)'liler ile aralarında anlamlı fark saptanmamış, aynı zamanda hastanede kalış sürelerinde de fark saptanmamıştır (5). Bizim çalışmamızda da her iki grubun hastanede yatış süreleri ve yatış sayıları bakımından herhangi bir fark saptanmadı.

Mekonyum ileusunun KF'nin daha ciddi şeklinin erken işareti olabileceği Teper ve ark.'ları (18) tarafından belirtilmiştir. Mekonyum ileuslu çocuklarda Mİ (-)'li gruba göre ciddi akciğer işlevlerindeki düşüklük nedeniyle bu şekilde olduğu düşünüldü. Teper ve ark.'ları (18) çalışmasında akciğer işlevlerinin azalmasının Mİ (+)'li çocuklarda gösterilmesi Mİ (+)'nin KF'nin daha ciddi tipinin işareti olabileceği düşüncesini destekledi. Spirometrik ölçümler tüm Mİ (+)'li KF'li çocuklarda düşüktü. Bu sonuçlar Teper ve ark.'ları (18) tarafından özellikle düzenleyici genlerin varlığı ve yokluğu ile açıklanmıştır ve Mİ'nin KF'nin daha ciddi fenotipini gösterdiğini düşünülmüşlerdir. Bu hastaların akciğer işlevlerini korumada erken ve dikkatli olunması gerektiğine dikkat çekmişlerdir. Fakat bizim çalışmamızda Mİ (+)'li çocuklarda takip süresince akciğer komplikasyonlarının gelişmesi açısından Mİ (+)'li grupla arasında herhangi bir fark saptanmadı. Fuchs ve Langer (18) da çalışmalarında Mİ (+) ve Mİ (-) çocuklarda solunumsal durumda fark saptamamışlardır. Fakat akciğer işlev anomalilerini temel klinik bulgularla erken yaşta tanı alan çocuklarda bildirilmişlerdir. Waters ve

ark.'ları (10) akciğer işlevlerini yenidoğan tarama yöntemi ile tanı alan KF'lilerde daha iyi buldular. Tanı anında Mİ ile tanı alanla, sağlıklı kontrol arasında akciğer işlevleri açısından fark tespit etmemişlerdir. Hudson ve ark.'ları (6) ise Mİ ile tanı alan KF'li çocuklarda solunum bulguları ile tanı alanlara göre akciğer problemlerinin daha yavaş ilerlediğini gösterdi. Hudson ve ark.'larının (6) çalışmasında erken tanının kısa dönem seyri düzelttiği fakat uzun süredeki akciğer bulgularındaki bozulma sürecine etkisi olmadığını göstermiştir. Hudson ve ark.'ları (6) gibi bizim çalışmamızda da Mİ (+)'li grupta ve Mİ (-) grupta akciğer işlevlerinden FEV1'de fark tespit edilmedi. Bu da her iki grup hastanın da 12 ay altında tanı alması nedeniyle akciğerlerini korumak amacıyla eğitim aldığı ve erken balgamda mikroorganizma üremesi durumunda "eradikasyon" tedavisi aldığı şeklinde değerlendirildi. Aynı zamanda 12 ay altında tanı alan hastalarda Mİ'nin akciğer bulguları, karaciğer tutulumu, hastanede yatma, büyüme- gelişme için risk etmeni olmadığı düşünüldü. Hastalarımız benzer akciğer durumu, yeterli beslenme desteği ve benzer gelişmeyi gösterdiler. Ayrıca bizim çalışmamızda Mİ (+)'li grupta Mİ (-)'li grup arasında *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu ve akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatış arasında fark saptanmadı fakat Mİ (-)'li grupta bronşektazi M (+)'li gruba göre istatistiki olarak da anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Brezilyada yapılan çalışmada Mİ'li hastaların KF tanısını 3,6 ayda geç olarak aldığı belirtilmiştir. Bu geciken tanı alan hastalar yenidoğan yoğun bakım birimi olmayan yerlerde doğan hastalardı. Bu hastalar bizde olduğu gibi düşük sosyoekonomik durumla, evde doğmakta ve geç gönderilen hasta grubunu oluşturmaktadır ve bu hastalarda klinik muhtemelen olumsuz etkilenebilmektedir. Bazı yazarlar da erken tanının ciddi solunum komplikasyonlarını etkileyip bu hastaların erken ölümüne neden olabileceğini belirtmişlerdir (2,12).

1970'den önce Mİ (+) grupta %70'in üzerinde yüksek cerrahi ölüm hızı vardı ve uzun süreli yaşam Mİ (-) hastalarla karşılaştırıldığında ciddi olarak düşüktü (20). Evans ve ark.'ları (21) çalışmalarında KF'li çocuklarda yenidoğan döneminde Mİ olmasının uzun dönemde beslenme durumunu etkilemediğini göstermişlerdir. Mc Partlin ve ark.'ları (21) KF'de erken tanının hastalığın seyrinde olumlu fayda sağlamadığını belirtmişlerdir.

Bizim 192 hastadan oluşan Mİ (-) grubumuzda Mİ (+) gruptan farklı olarak daha önce bildirilmeyen PSB gelişiminin daha sık olduğunu saptadık. Bu da 12 ay altında ilk tanı alan Mİ (-) grupta PSB'nin daha sık olduğu hastaların genellikle ilk olarak ülkemiz ikliminin sıcak olması nedeniyle dehidratasyonla metabolik alkalozla tanı aldığı düşünüldü. Kronik solunumsal ve sindirim sistemi bulguları KF'nin en sık tutulum şeklidir ancak hafif ve orta düzeyde sindirim sistemi ve solunum sistemi bulguları olan bebek-

lerde ciddi asid-baz ve elektrolit bozukluğu hastalığın başlangıç bulgusu olabilir. Bu yaş grubunda açıklanamayan metabolik alkaloz tablosu ayırıcı tanısında KF ve PSB göz önünde bulundurulmalıdır. Bu olaylar özellikle sıcak ve kuru iklimlerde, terde sıvı ve elektrolit kaybının fazla miktarda olduğu yaz mevsimlerinde görülmesine rağmen bazı bölgelerdeki kültürel farklılıklar sebebiyle kış aylarında fazla kıyafet giydirme nedeniyle bu soğuk mevsimlerde de görülebilmektedir (23).

Fustik ve ark.'ları (22) Makedonya'da 12 ayın altında yeni tanı alan KF hastalarında PSB kliniğinin %16,5 hastada ortaya çıktığını bu başvuruların yaz ayları ve sıcak hava ile ilişkisini bildirmişlerdir. Yalçın ve ark.'ları (23) da aynı yaş grubundaki Türk çocuklarında bu oranı %18,1 olarak bildirmişlerdir.

Kistik fibroz olgularında PSB, özellikle küçük çocuklarda daha sık görülmektedir. Bunun nedeni olarak, çoğunlukla bu dönemde sadece anne sütü ya da düşük sodyum içeriği nedeniyle anne sütüne benzeyen formüller ile beslenme ve fazla terleme sorumlu tutulmaktadır. Büyük çocuklarda elektrolit bozukluğunun daha fazla aldosteron salınımı ve dışarıdan daha kolay tuz alımı ile karşılanması, bu yaş grubunda hastalığın daha az tespit edilmesine sebep olmaktadır. Küçük çocuklarda araya giren kusma ve ishal atakları tabloyu bu yaş grubunda daha şiddetlendirmekte, bu tanı ile erken başvuruya yol açmaktadır.

Sonuç olarak bu hastalar çok merkezli olarak ve ortak tedavi yaklaşımıyla tedavi edilip, takip edildiğinde bizim çalışmamızda olduğu gibi erken tanı alan Mİ (+) grupta Mİ (-) grubu arasında önemli fark yaşanmamaktadır. Bu nedenle de ilk olarak Mİ ile tanı alan KF'li hastaların kötü seyir göstereceğini söylemek mümkün değildir ve bizim serimizde Mİ (+) hastalarda belirgin bir mutasyonda sıklık saptanmadı. Erken dönemde tanı alan tüm hastaların iyi bir takip ve gerekli tedavi ile iyi seyredebilecekleri düşünüldü.

Kaynaklar

1. Keckler SJ, St Peter SD, Spilde TL, et al. Current significance of meconium plug syndrome. J Pediatr Surg 2008; 43: 896-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
2. Bettinelli ME, Civardi A, Costantini D, et al. Survival in cystic fibrosis: preliminary report from an Italian multicenter study. Acta Univ Carol Med 1990; 36: 215-6. (Abstract) / (PDF)
3. Wood RE, Boat TF, Doershuk CF. Cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1976; 113: 833-78. (Abstract)
4. Kerem E, Corey M, Kerem B, Durie P, Tsui LC, Levison H. Clinical and genetic comparisons of patients with cystic fibrosis, with or without meconium ileus. J Pediatr 1989; 114: 767-73. (Abstract) / (PDF)
5. Li Z, Lai HJ, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard ML, Farrell PM. Longitudinal pulmonary status of cystic fibrosis children with meconium ileus. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 277-84. (Abstract) / (PDF)
6. Hudson I, Phelan PD. Are sex, age at diagnosis, or mode of presentation prognostic factors for cystic fibrosis? Pediatr Pulmonol 1987; 3: 288-97. (Abstract) / (PDF)

7. The cystic fibrosis genotype-phenotype consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308-13. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
8. Feingold J, Guilloud-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. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
9. Wilcken B, Chalmers G. Reduced morbidity in cystic fibrosis. *Lancet* 1986; 22; 1: 439. ([Full Text](#))
10. Waters DL, Wilcken B, Irwing L, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 1-7. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
11. Wood BP. Cystic fibrosis. *Radiology* 1997; 204: 1-10. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
12. Halliburton CS, Mannino DM, Olney RS. Cystic fibrosis deaths in the United States from 1979 through 1991. An analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1181-5. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
13. Fuchs JR, Langer JC. Long-term outcome after neonatal meconium obstruction. *Pediatrics* 1998; 101: E7. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
14. Mohon RT, Wagener JS, Abman SH, Seltzer WK, Accurso FJ. Relationship of genotype to early pulmonary function in infants with cystic fibrosis identified through neonatal screening. *J Pediatr* 1993; 122: 550-5. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
15. Oliveira MCLA, Reis FJC, Monteiro APAF, Pena FJ. Effect of meconium ileus on the clinical prognosis of patients with cystic fibrosis. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35:31-8. ([Full Text](#))
16. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80. ([Full Text](#))
17. Zielenski J, Corey M, Rozmahel R, et al. Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. *Nat Genet* 1999; 22: 128-9. ([Full Text](#))
18. Tepper RS, Hict P, Eigen H, Scoot P, Grosfeld J, Cohen M. Infants with cystic fibrosis: pulmonary function at diagnosis. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5: 15-8. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
19. Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, FitzSimmon SC, Farrell PM. Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000; 105: 53-61. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
20. Munck A, Gérardin M, Alberti C, et al. Clinical outcome of cystic fibrosis presenting with or without meconium ileus: a matched cohort study. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1556-60. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
21. Evans AK, Fitzgerald DA, McKay KO. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 18: 784-9. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
22. McPartlin JF, Dickson JA, Swain VA. Meconium ileus: Immediate and long-term survival. *Arch Dis Child* 1972; 47: 317. ([Full Text](#))
23. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hyponatremia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int* 2002; 44: 289-92. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
24. Yalcin E, Kiper N, Dogru D, Ozcelik U, Aslan AT. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. *Ann Trop Paediatr* 2005; 25: 119-24. ([Abstract](#))